

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Amlodipine Vitabalans 5 mg tabletter
Amlodipine Vitabalans 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 5 mg eller 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

5 mg: hvite, runde, konvekse tabletter med delestrek på den ene siden og logo "3" på den andre siden, diameter 9 mm.

10 mg: hvite, runde, konvekse tabletter med delestrek på den ene siden, diameter 9 mm.

Tablettene 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

Den vanlige startdosen er 5 mg én gang daglig for både hypertensjon og angina. Dosen kan økes til en maksimumsdose på 10 mg daglig avhengig av den enkelte pasientens respons.

Hos pasienter med hypertensjon har amlodipin blitt brukt i kombinasjon med et tiaziddiuretikum, alfablokker, betablokker eller en angiotensinkonverterende enzym-hemmer. Mot 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 betablokkere.

Dosejustering av amlodipin er ikke nødvendig ved samtidig administrasjon av tiaziddiuretika, betablokkere og ACE-hemmere.

Spesielle populasjoner

Eldre

Amlodipin gitt i tilsvarende doser hos eldre eller yngre pasienter tolereres like godt. Normalt doseringsregime anbefales hos eldre, men forsiktighet bør utvises ved doseøkning (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Doseringsanbefalinger hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon er ikke fastslått. Valg av dose skal derfor gjøres med forsiktighet og det skal startes i den laveste enden av doseringsområdet (se pkt. 4.4 og 5.2). Farmakokinetikken til amlodipin ved alvorlig nedsatt leverfunksjon er ikke undersøkt. Amlodipin skal startes med laveste dose og titreres langsomt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

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

Pediatrisk populasjon

Barn og ungdom med hypertensjon i alderen 6 år til 17 år.

Den anbefalte orale dosen med antihypertensiva til barn i alderen 6 til 17 år er 2,5 mg én gang daglig som startdose, opptitrert 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

Ingen data er tilgjengelig.

Administrasjonsmåte

Tabletter til oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

Amlodipin er kontraindisert hos pasienter med:

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller dihydropyridinderivater.
- alvorlig hypotensjon.
- sjokk (inklusive kardiogent sjokk).
- obstruksjon av utstrømningskanalen fra venstre ventrikel (f.eks. høygradig 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 placebokontrollert langtidsstudie hos pasienter med alvorlig hjertesvikt (NYHA-klasse III og IV), var den rapporterte forekomsten av lungeødem høyere i gruppen behandlet med amlodipin enn i placebogruppen (se pkt. 5.1). Kalsiumkanalblokkere, inkludert amlodipin, skal brukes med forsiktighet hos pasienter med kongestiv hjertesvikt, ettersom disse kan øke risikoen for fremtidige kardiovaskulære hendelser og død.

Bruk hos pasienter med nedsatt leverfunksjon

Amlodipins halveringstid er forlenget og AUC-verdiene er høyere hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Doseringens anbefalinger er ikke fastslått. Amlodipin bør derfor startes opp i den laveste enden av doseringsområdet og forsiktighet skal utvises både ved oppstart av behandlingen og ved doseøkning. Langsom dosetitrering og nøye monitorering kan være nødvendig hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Bruk hos eldre pasienter

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

Bruk ved nyresvikt

Amlodipin kan brukes i normale doser til disse pasientene. Endringer i plasmakonsentrasjoner av amlodipin samsvarer ikke med graden av nedsatt nyrefunksjon. Amlodipin er ikke dialyserbar.

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, azol antimykotika, makrolider slik som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan forårsake en signifikant økning i eksponeringen for amlodipin. Den kliniske relevansen av disse farmakokinetiske endringene kan være mer uttalt hos eldre. Klinisk monitorering og dosejusteringer kan derfor 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).

Samtidig administrering av amlodipin og grapefruktjuice er ikke anbefalt, da biotilgjengeligheten kan øke hos enkelte pasienter og medføre økt blodtrykkssenkende effekt.

Dantrolen (infusjon): Dødelig ventrikkelflimmer og kardiovaskulær kollaps er observert hos dyr i forbindelse med hyperkalemi etter administrasjon av intravenøs verapamil og dantrolen. På grunn av risiko for hyperkalemi er det anbefalt at samtidig administrering av kalsiumkanalblokkere, slik som amlodipin, skal unngås hos pasienter som er mottakelige for malign hypertermi og ved behandling av malign hypertermi.

Effekter av amlodipin på andre legemidler

Den blodtrykkssenkende effekten av amlodipin kommer i tillegg til den blodtrykkssenkende effekten 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.

Ciklosporin: Det er ikke utført legemiddelinteraksjonsstudier med ciklosporin og amlodipin på friske frivillige eller andre populasjoner med unntak av nyretransplanterte pasienter, der det ble observert variable nedre konsentrasjonsøkninger (gjennomsnittlig 0 % - 40 %) av ciklosporin. Overvåkning av ciklosporinnivået hos nyretransplantasjonspasienter som bruker amlodipin må vurderes, og ciklosporindosen bør reduseres etter behov.

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

Simvastatin: Samtidig administrering av gjentatte doser av 10 mg amlodipin og 80 mg simvastatin resulterte i en 77 % økning i eksponeringen for simvastatin, sammenlignet med simvastatin alene. Simvastatindosen skal begrenses til 20 mg daglig hos pasienter som bruker amlodipin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerheten til amlodipin ved graviditet hos kvinner er ikke klarlagt.

I dyrestudier er det observert reproduksjonstoksisitet ved høye doser (se pkt. 5.3). Bruk ved graviditet anbefales bare hvis det ikke finnes 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. En beslutning om å fortsette/avslutte ammingen eller fortsette/avslutte amlodipinbehandlingen bør gjøres på grunnlag av barnets nytte av amming og morens nytte av amlodipinbehandling.

Fertilitet

Reversible biokjemiske endringer i spermiehodet har vært rapportert hos enkelte pasienter behandlet med kalsiumkanalblokkere. Kliniske data er utilstrekkelige med hensyn til den potensielle effekten av amlodipin på fertilitet. I én studie på rotter ble det funnet skadelige effekter på mannlig fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Amlodipin Vitabalans har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og betjene maskiner. Hvis pasienter som bruker amlodipin lider av svimmelhet, hodepine, tretthet eller kvalme, kan reaksjonsevnen være svekket. Forsiktighet anbefales, spesielt ved oppstart av behandlingen.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkningene under behandlingen er søvnighet, svimmelhet, hodepine, palpitasjoner, rødme, abdominalsmerter, kvalme, ankelhevelse, ødem og utmattelse.

Liste over bivirkninger i tabellform

Følgende bivirkninger har blitt observert og rapportert ved 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 ($< 1/10\,000$).

Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert 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	Søvnløshet, humørforandringer (inkludert angst), depresjon
	Sjeldne	Forvirring
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Søvnighet, svimmelhet, hodepine (særlig i begynnelsen av behandlingen)
	Mindre vanlige	Tremor, dysgeusi, synkope, hypoestesi, parestesi
	Svært sjeldne	Hypertoni, perifer nevropati
Øyesykdommer	Mindre vanlige	Synsforstyrrelser (inkludert diplopi)
Sykdommer i øre og labyrint	Mindre vanlige	Tinnitus

Hjertesykdommer	Vanlige	Palpitasjoner
	Svært sjeldne	Hjerteinfarkt, arytmi (inkludert bradykardi, ventrikulær takykardi og atrieflimmer)
Karsykdommer	Vanlige	Rødme
	Mindre vanlige	Hypotensjon
	Svært sjeldne	Vaskulitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige	Dyspné, rhinitt
	Svært sjeldne	Hoste
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Magesmerter, kvalme
	Mindre vanlige	Oppkast, dyspepsi, endret avføringsmønster (inkludert diaré og forstoppelse), munntørrehet
	Svært sjeldne	Pankreatitt, gastritt, gingival hyperplasi
Sykdommer i lever og galleveier	Svært sjeldne	Hepatitt, gulsott, forhøyede leverenzzymer*
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Alopesi, purpura, misfarging av huden, hyperhidrose, kløe, utslett, eksantem
	Svært sjeldne	Angioødem, erytema multiforme, urtikaria, eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnsons syndrom, Quinckes ødem, fotosensitivitet
	Ikke kjent	Toksisk epidermal nekrolyse
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Ankelhevelse
	Mindre vanlige	Artralgi, myalgi, muskelkramper, 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	Vanlige	Ødem, utmattelse
	Mindre vanlige	Brystmerter, asteni, smerte, utilpasshet
Undersøkelser	Mindre vanlige	Vektøkning, vektreduksjon

* oftest forenelig med kolestase

Uvanlige tilfeller av ekstrapyramidalt syndrom har vært rapportert.

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. Uttalt og sannsynligvis forlenget systemisk hypotensjon opp til og inklusive sjokk med dødelig 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 resuscitasjonsstiltak (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 støtte inklusive hyppig overvåking av hjerte- og lungefunksjonen, heving av ekstremitetene og oppmerksomhet på sirkulerende væskevolum og urinproduksjon.

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

Mageskylling kan være nyttig i noen tilfeller. Bruk av aktivt kull til friske frivillige inntil to timer etter administrasjon av 10 mg amlodipin har vist seg å redusere absorpsjonshastigheten for amlodipin.

Siden amlodipin er sterkt proteinbundet, er dialyse trolig ikke til nytte.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kalsiumantagonister, selektive kalsiumantagonister med primært vaskulære effekter, ATC-kode: C08CA01

Amlodipin er en kalsiumion-influkshemmer i dihydropyridingruppen (langsom kanalblokker eller kalsiumantagonist) 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:

- 1) Amlodipin dilaterer perifere arterioler og vil derfor redusere den totale perifere motstanden (afterload) som hjertet arbeider mot. Siden hjertefrekvensen forblir stabil, vil denne avlastningen av hjertet redusere hjertemuskelens energiforbruk og oksygenbehov.
- 2) Virkningsmekanismen for amlodipin involverer sannsynligvis dilatasjon av hovedkoronararteriene og koronararteriolene, både i normale og iskemiske områder. Denne dilatasjonen øker oksygentilførselen til hjertemuskelen hos pasienter med koronare arteriekramp (Prinzmetal eller "variant" angina).

Hos pasienter med hypertensjon gir dosering én gang daglig klinisk signifikant reduksjon av blodtrykk i både liggende og stående stilling over 24 timers intervall. Amlodipinadministrering er uegnet ved akutt hypotensjon på grunn av sent innsettende virkning.

Administrasjon av amlodipin én gang daglig til pasienter med angina øker total arbeidsstid, tid til anginautbrudd og tid til 1 mm ST-segmentdepresjon, samt reduserer både hyppigheten av anginaanfall og forbruk av nitroglyserin.

Amlodipin er ikke assosiert med noen metabolske bivirkninger eller endringer i plasmalipider, og er egnet for bruk hos pasienter med astma, diabetes og gikt.

Bruk hos pasienter med koronar arteriesykdom (CAD)

Effektiviteten av amlodipin på forebygging av kliniske hendelser hos pasienter med koronar arteriesykdom (CAD) har blitt evaluert i en uavhengig, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert multisenterstudie med 1997 pasienter: Sammenligning av amlodipin vs. enalapril for begrenning av trombosestilfeller (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 2 år i tillegg til standard behandling med statiner, betablokkere, diuretika og acetylsalisylsyre. De viktigste effektresultatene presenteres i tabell 1. Resultatene indikerer at amlodipinbehandling var assosiert med færre sykehusinnleggelser på grunn av angina og revaskulariseringsprosedyrer hos pasienter med CAD.

Tabell 1. Forekomst av signifikante kliniske resultater for CAMELOT

Resultat	Forekomst av kardiovaskulære hendelser, antall (%)			Amlodipin vs. placebo	
	Amlodipin	Placebo	Enalapril	Hasard ratio (95% KI)	P-verdi
Primært endepunkt					
Kardiovaskulære bivirkninger	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	,003
Individuelle komponenter					
Koronar revaskularisering	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	,03
Sykehusinnleggelse pga. angina	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	,002
Ikke-fatal MI	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	,37
Slag eller TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	,15
Kardiovaskulær død	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	,27
Sykehusinnleggelse pga. CHF	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	,46
Gjenopplivning ved hjertestans	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	,04
Nyoppstått perifer vaskulær sykdom	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	,24

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

Bruk hos pasienter med hjertesvikt

Hemodynamikkstudier og arbeidsbaserte kontrollerte kliniske studier hos pasienter med NYHA-klasse II-IV hjertesvikt har vist at amlodipin ikke førte til klinisk forverring målt som arbeidstoleranse, venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon og klinisk symptomatologi.

En placebokontrollert studie (PRAISE) designet for å vurdere pasienter med NYHA-klasse III-IV hjertesvikt som fikk digoksin, diuretika og ACE-hemmere, har vist at amlodipin ikke medførte en økt risiko for dødelighet eller kombinert risiko for dødelighet og sykdom hos pasienter med hjertesvikt.

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

Studie på behandling for å forebygge hjerteinfarkt (ALLHAT)

En randomisert, dobbeltblind morbiditet-mortalitetsstudie kalt Antihypertensiv og lipidsenkende behandling for å forebygge hjerteinfarkt-studien (the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ALLHAT), ble utført for å sammenligne nyere legemiddelbehandlinger: amlodipin 2,5-10 mg/dag (kalsiumkanalblokker) eller lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-hemmer) som førstelinjebehandling mot tiaziddiuretikumet klortalidon 12,5-25 mg/dag ved lett til moderat hypertensjon.

Totalt 33 357 hypertensive pasienter i alderen 55 år eller eldre ble randomisert og fulgt opp i gjennomsnittlig 4,9 år. Pasientene hadde i tillegg minst én risikofaktor for koronar hjertesykdom, inkludert: tidligere hjerteinfarkt eller slag (>6 måneder før inklusjon) eller annen dokumentert aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom (totalt 51,5 %), type 2 diabetes (36,1 %), HDL-C <35 mg/dl (11,6 %), venstre ventrikkel-hypertrofi diagnostisert med elektrokardiogram eller ekkokardiografi (20,9 %), pågående sigarettøyking (21,9 %).

Det primære endepunktet var sammensatt av fatal koronar hjertesykdom eller ikke-fatal hjerteinfarkt. Det var ingen signifikant forskjell i primært endepunkt mellom amlodipinbasert behandling og klortalidonbasert behandling: RR 0,98 95 % KI (0,90-1,07) $p=0,65$. Blant sekundære endepunkter var insidensen av hjertesvikt (komponent i et sammensatt kardiovaskulært endepunkt) signifikant høyere i amlodipingruppen sammenlignet med klortalidongruppen (10,2 % vs. 7,7 %, RR 1,38, 95 % KI [1,25-1,52] $p<0,001$). Imidlertid var det ingen signifikant forskjell mellom amlodipinbasert behandling og klortalidonbasert behandling med hensyn til mortalitet uansett årsak. RR 0,96 95 % KI [0,89-1,02] $p=0,20$.

Bruk hos barn (i alderen 6 år og eldre)

I en studie med 268 barn i alderen 6 til 17 år med overveiende sekundær hypertensjon, viste sammenligning av en 2,5 mg dose og en 5,0 mg dose amlodipin med 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 i behandling hos barn for å redusere kardiovaskulær sykkelighet og dødelighet i voksen alder har heller ikke blitt fastslått.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrering av terapeutiske doser absorberes amlodipin godt, med maksimal plasmakonsentrasjon 6-12 timer etter dosering. Absolutt biotilgjengelighet har blitt anslått til å være mellom 64 og 80 %.

Biotilgjengeligheten av amlodipin er ikke påvirket av matinntak.

Distribusjon

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

Biotransformasjon

Amlodipin metaboliseres i stor utstrekning i leveren til inaktive metabolitter.

Eliminasjon

10 % av den opprinnelige forbindelsen og 60 % av metabolittene utskilles i urinen.

Den terminale halveringstiden i plasma er ca. 35-50 timer og er i samsvar med dosering én gang daglig.

Bruk ved nedsatt leverfunksjon

Svært begrensede data er tilgjengelig med hensyn til administrering av amlodipin hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Pasienter med leversvikt har redusert clearance av amlodipin, noe som resulterer i en lengre halveringstid og en økning i AUC på omtrent 40-60 %.

Bruk hos eldre

Tiden for å nå maksimale plasmakonsentrasjoner av amlodipin er lik hos eldre og yngre personer. Hos eldre pasienter er clearance av amlodipin tilbøyelig til å bli redusert med påfølgende økning i AUC og halveringstid. Økninger i AUC og halveringstid hos pasienter med hjertesvikt var som forventet ut fra aldersgruppen av pasienter som ble studert.

Bruk hos barn og ungdom

En populasjonsfarmakokinetisk studie har vært utført hos 74 hypertensive barn i alderen fra 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 1,25 og 20 mg amlodipin gitt én eller to ganger daglig. Hos barn fra 6 til 12 år og hos ungdom 13-17 år var typisk oral clearance (CL/F) henholdsvis 22,5 og 27,4 liter/time hos gutter og 16,4 og 21,3 liter/time hos jenter. Det ble observert stor variasjon i eksponering mellom individer. Data rapportert hos barn under 6 år er begrenset.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Reproduksjonstoksisitet

Reproduksjonsstudier i rotter og mus har vist forsinket fødsel, lengre fødsel og redusert overlevelse hos avkom ved doser omtrent 50 ganger høyere enn den maksimalt anbefalte dosen til mennesker basert på mg/kg.

Nedsatt fertilitet

Det var ingen effekt på fertiliteten til rotter som ble behandlet med amlodipin (64 dager før paring for hanner og 14 dager for hunner) ved doser opp til 10 mg/kg daglig (8 ganger* den maksimalt anbefalte dosen til mennesker på 10 mg, basert på mg/m²). I en annen studie på rotter, der hannrotter ble behandlet med amlodipinbesilat i 30 dager med en dose tilsvarende dosen til mennesker basert på mg/kg, ble det funnet redusert follikkelstimulerende hormon og testosteron i plasma, samt en reduksjon i spermietetthet, antall modne spermatider og sertoliceller.

Karsinogenese, mutagenese

Rotter og mus som ble behandlet med amlodipin i kostholdet i to år, ved konsentrasjoner beregnet til å gi daglige dosenivåer på 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg/dag viste ingen tegn på karsinogenitet. Den høyeste dosen (for mus og rotter henholdsvis lik og to ganger* den maksimalt anbefalte kliniske dosen på 10 mg, basert på mg/m²) var nær den maksimalt tolererbare dosen for mus, men ikke for rotter.

Mutagenisitsstudier viste ingen legemiddelrelaterte effekter på hverken gen- eller kromosomnivå.

*Basert på en pasientvekt på 50 kg.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mikrokrystallinsk cellulose
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat
Natriumstivelsesglykolat (type A)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevar blisterpakningen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

30, 60, 90 eller 100 tabletter i blisterpakning (PVC/PVdC/Aluminium)

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Vitabalans Oy
Varastokatu 8
13500 Hämeenlinna
FINLAND
Tel: +358 3 615 600
Fax: +358 3 618 3130

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

5 mg: 09-7255
10 mg: 09-7256

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 06.07.2011
Dato for siste fornyelse: 16.03.2016

10. OPPDATERINGSDATO

12.12.2022