

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Amlodipin Actavis 5 mg tabletter  
Amlodipin Actavis 10 mg tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Amlodipin Actavis 5 mg tabletter  
Hver tablett inneholder 5 mg amlodipin (som amlodipinmesilatmonohydrat).

Amlodipin Actavis 10 mg tabletter  
Hver tablett inneholder 10 mg amlodipin (som amlodipinmesilatmonohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Amlodipin Actavis 5 mg tabletter  
Tablettene er hvite til offwhite, runde bikonvekse og merket med tallet 5 på en side.

Amlodipin Actavis 10 mg tabletter  
Tablettene er hvite til offwhite, runde bikonvekse med delestrek på den ene siden og merket med tallet 10 på den andre siden.  
Delestreken er kun ment for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tablettene, og ikke for å dele den i like doser.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

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

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

##### *Voksne*

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

Hos hypertensive pasienter har amlodipin blitt brukt i kombinasjon med et tiaziddiuretikum, alfablokker, betablokker eller en ACE-hemmer. Ved angina kan Amlodipin Actavis 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 er nødvendig ved samtidig administrering av tiazider, betablokkere og ACE-hemmere.

#### Spesielle populasjoner

### *Eldre*

Amlodipin 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).

### *Nedsatt leverfunksjon*

Anbefalt dosering hos pasienter med mild 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.

### *Nedsatt nyrefunksjon*

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

### *Pediatrik populasjon*

Barn og ungdom i alderen 6 til 17 år med hypertensjon

Den anbefalte antihypertensive orale dosen for pediatriske pasienter i aldersgruppen 6-17 år er 2,5 mg én gang daglig som startdose, opptitrert til 5 mg én gang daglig hvis blodtrykksmål ikke er nådd etter 4 uker. Doser over 5 mg daglig har ikke blitt undersøkt hos pediatriske pasienter (se pkt. 5.1 og pkt. 5.2).

Amlodipindoser på 2,5 mg er ikke mulig med dette legemidlet.

### *Barn under 6 år*

Data er ikke tilgjengelig.

### Administrasjonsmåte

Tablett til oral administrering.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Amlodipin er kontraindisert hos pasienter med:

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, andre dihydropyridinderivater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig hypotensjon
- Sjokk (inkludert kardiogent sjokk)
- Obstruksjon av utstrømningskanalen fra venstre ventrikkel (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.

### *Hjertesvikt*

Pasienter med hjertesvikt bør behandles med forsiktighet. I en placebokontrollert langtidsstudie som inkluderte 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).

Kalsiumblokkere, inkludert amlodipin, bør brukes med forsiktighet hos pasienter med hjertesvikt, da de kan gi økt risiko for fremtidige kardiovaskulære hendelser og mortalitet.

### *Nedsatt leverfunksjon*

Amlodipins halveringstid er forlenget og AUC-nivåene er høyere hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, men doseringsanbefalinger er ikke fastlagt. 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*

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

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Amlodipin kan gis til disse pasientene i vanlige doser. Plasmakonsentrasjonen av amlodipin korrelerer ikke med graden av redusert nyrefunksjon. Amlodipin kan ikke fjernes ved dialyse.

#### *Hjelpestoffer*

##### *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**

### Virkninger av andre legemidler 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 dermed være nødvendig.

Klaritromycin er en CYP3A4-hemmer. Det foreligger en økt risiko for hypotensjon hos pasienter som behandles med klaritromycin samtidig med amlodipin. Tett observasjon av pasienter anbefales når amlodipin administreres sammen med klaritromycin.

**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.

### Virkninger av amlodipin på andre legemidler

Den blodtrykkssenkende effekten av amlodipin kommer i tillegg til den blodtrykkssenkende virkningen av andre legemidler med antihypertensiv effekt.

**Takrolimus:** Det foreligger en risiko for økte nivåer av takrolimus i blodet når det administreres sammen med amlodipin. Den farmakokinetiske mekanismen for denne interaksjonen er ikke fullstendig klarlagt. Pasienter som behandles med takrolimus og blir satt på amlodipin må overvåkes for nivå av takrolimus i blodet. Dosejustering av takrolimus må vurderes for å unngå toksiske nivåer av takrolimus.

**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. Overvåkning 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 ved bruk av amlodipin hos gravide mennesker er ikke fastslått.

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

Bruk under graviditet er bare anbefalt når det ikke foreligger noe sikrere alternativ og når selve sykdommen utgjør en større risiko for mor og det ufødte barnet.

##### Amming

Amlodipin skilles ut i morsmelk hos mennesker. Andelen av maternal dose som overføres til spedbarnet er estimert med et interkvartil område på 3–7 %, med et maksimum på 15 %. Effekten av amlodipin på spedbarn er ukjent. En avgjørelse om man skal avslutte ammingen eller eventuelt avslutte amlodipinbehandlingen, skal gjøres på bakgrunn av barnets fordel av amming og morens fordel av amlodipin.

##### 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 i liten eller moderat grad påvirke evnen til å kjøre bil eller å bruke maskiner. Hvis pasienter som bruker Amlodipin lider av svimmelhet, hodepine, tretthet eller kvalme, kan reaksjonsevnen være nedsatt. Forsiktighet anbefales spesielt ved behandlingsstart.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### *Sammendrag av sikkerhetsprofilen*

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

##### *Tabell over bivirkninger*

Følgende bivirkninger er observert og rapportert under behandling med amlodipin og med følgende frekvensinndeling: 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 ( $< 1/10\ 000$ ) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innen hver frekvensgruppe er bivirkningene sortert etter synkende alvorlighetsgrad.

<b>Organklasser</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Bivirkninger</b>
---------------------	-----------------	---------------------

<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>	Svært sjeldne	Leukocytopeni, trombocytopeni.
<b>Sykdommer i immunsystemet</b>	Svært sjeldne	Allergiske reaksjoner
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>	Svært sjeldne	Hyperglykemi
<b>Psykiatriske lidelser</b>	Mindre vanlige	Depresjon, humørsvingninger inkludert angst, insomni
	Sjeldne	Forvirring
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	Vanlige	Somnolens, svimmelhet, hodepine (særlig i starten av behandlingen)
	Mindre vanlige	Tremor, dysgeusi, synkope, hypostesi, parestesi,
	Svært sjeldne	Hypertoni, perifer nevropati.
	Ikke kjent	Ekstrapyramidale lidelser
<b>Øyesykdommer</b>	Mindre vanlige	Synsforstyrrelser inkludert dobbeltsyn
<b>Sykdommer i øre og labyrint</b>	Mindre vanlige	Tinnitus
<b>Hjertesykdommer</b>	Vanlige	Palpitasjoner
	Mindre vanlige	Arytmi (inkludert bradykardi, ventrikulær takykardi og atrieflimmer)
	Svært sjeldne	Hjerteinfarkt
<b>Karsykdommer</b>	Vanlige	Rødme
	Mindre vanlige	Hypotensjon.
	Svært sjeldne	Vaskulitt
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	Mindre vanlige	Dyspné
	Mindre vanlige	Hoste, rhinitt
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	Vanlige	Magesmerter, kvalme, dyspepsi, tarmproblemer (inkludert diaré og forstoppelse)
	Mindre vanlige	Oppkast, munntørret
	Svært sjeldne	Pankreatitt, gastritt, gingival hyperplasi
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>	Svært sjeldne	Hepatitt, gulsott, forhøyede* leverenzzymer
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	Mindre vanlige	Alopesi, purpura, misfarget hud, hyperhidrose, pruritus, utslett, eksantem, urtikaria
	Svært sjeldne	Angioødem, erythema multiforme, eksfoliativ dermatitt, Stevens Johnson syndrom, Quinckes ødem, fotosensitivitet
	Ikke kjent	Toksisk epidermal nekrolyse
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	Vanlige	Hovne ankler, muskelkramper
	Mindre vanlige	Artralgi, myalgi, ryggsmertner
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>	Mindre vanlige	Vannlatingsplager, nokturi, økt vannlatingsfrekvens.
<b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b>	Mindre vanlige	Impotens, gynekomasti.
<b>Generelle lidelser og</b>	Svært vanlige	Ødem

<b>reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	Vanlige	Tretthet, asteni
	Mindre vanlige	Brystsmerter, smerter, uvelhet
<b>Undersøkelser</b>	Mindre vanlige	Vektøkning, vektnedgang

\* vanligvis overensstemmende 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](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## 4.9 Overdosering

Erfaring med tilsiktet overdosering hos mennesker er begrenset.

#### *Symptomer*

Tilgjengelige data antyder at kraftig overdosering kan gi uttalt perifer vasodilatasjon og muligens reflekstakykardi. Markert og sannsynligvis langvarig systemisk hypotensjon inkludert sjokk med dødelig utgang har vært rapportert.

Ikke-kardiogent lungeødem er rapportert i sjeldne tilfeller som følge av overdosering med amlodipin. Inntreden kan være forsinket (24-48 timer etter inntak) og kan kreve ventilasjonsstøtte. Tidlige gjenopplivningstiltak (inkludert væskeoverbelastning) for å opprettholde perfusjon og hjertevolum kan være utløsende faktorer.

#### *Behandling*

Klinisk signifikant hypotensjon grunnet overdosering med amlodipin krever aktiv kardiovaskulær støtte med hyppig kontroll av hjerte- og respirasjonsfunksjon, heving av ekstremiteter og kontroll av sirkulerende væskevolum og urinproduksjon.

En vasokonstriktor kan bidra til å gjenopprette kartinus og blodtrykk, gitt at det ikke er kontraindikasjoner for bruk av dette. Intravenøst kalsiumglukonat kan bidra til å reversere virkningen av kalsiumkanalblokkade.

Ventrikkelskylling kan lønne seg i noen tilfeller. Hos friske forsøkspersoner er bruk av medisinsk kull inntil 2 timer etter administrasjon av 10 mg amlodipin vist å redusere amlodipins absorpsjonshastighet. Da amlodipin er sterkt proteinbundet, har dialyse sannsynligvis ingen verdi.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

ATC-kode: C08C A01

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 bak den antihypertensive virkningen av amlodipin er en direkte avslappende virkning på glatt karmuskulatur. Den eksakte mekanismen bak amlodipins lindring av angina ikke er helt klarlagt, men amlodipin reduserer total iskemisk belastning ved hjelp av de to følgende effekter:

1) Amlodipin utvider perifere arterioler og reduserer dermed total perifer motstand ("afterload") som hjertet arbeider mot. Siden hjerterytmen forblir stabil, vil denne avlastningen av hjertet redusere myokardets energiforbruk og oksygenbehov.

2) Virkningsmekanismen omfatter sannsynligvis også utvidelse av de største koronararteriene og koronararteriolene, 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 en gang daglig en 24 timers klinisk signifikant reduksjon av blodtrykket (både i liggende og stående stilling). På grunn av langsomt innsettende virkning er det liten fare for akutt hypotensjon.

Hos pasienter med angina vil administrasjon av amlodipin en gang daglig øke 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.

### 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 sykehusinnleggelses grunnet angina og færre revaskulariseringsprosedyrer hos pasienter med CAD.

**Tabell 1. Forekomst av signifikante kliniske utfall i CAMELOT**

Utfall	<u>Forekomst av kardiovaskulære hendelser, antall (%)</u>			<u>Amlodipin vs. placebo</u>	
	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.

### Hjertesvikt

Hemodynamiske studier og belastningsbaserte kontrollerte kliniske studier med hjertesviktpasienter i NYHA-klasse II-IV har vist at amlodipin ikke gir klinisk forverring målt i arbeidstoleranse, venstre ventrikkel 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 medfører forhøyet risiko for mortalitet eller kombinert mortalitet og morbiditet 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 gir antydninger om underliggende iskemisk sykdom, med stabile doser av ACE-hemmere, digitalis og diuretika, hadde amlodipin ingen signifikant innvirkning på total eller kardiovaskulær mortalitet. I den samme populasjonen var amlodipin 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 hjertekarsykdom (totalt 51,5 %), type II-diabetes (36,1 %), HDL-kolesterol < 35 mg/dl (11,6 %), venstre ventrikkel 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.

### Barn (6 år og eldre)

En studie som omfattet 268 barn i aldersgruppen 6-17 år med hovedsaklig sekundær hypertensjon, der doser på 2,5 mg og 5 mg amlodipin ble sammenliknet med placebo, viste at begge dosene reduserte systolisk blodtrykk signifikant mer enn placebo. Forskjellen mellom de to dosene var ikke statistisk signifikant.

Langtidseffekten av amlodipin på vekst, puberteten og generell utvikling er ikke undersøkt.

Langtidseffekt av amlodipin på reduksjon i kardiovaskulær morbiditet og mortalitet i voksen alder ved behandling hos barn er heller ikke fastslått.

## **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 tilgjengelige 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*

Tiden til maksimale plasmakonsentrasjoner av amlodipin nås, er lik hos eldre og yngre forsøkspersoner. Clearance av amlodipin er ofte redusert med påfølgende økninger av AUC og halveringstid hos eldre pasienter. Økning i AUC og halveringstid hos pasienter med hjertesvikt var som forventet ut fra pasientens aldertrinn som ble undersøkt.

#### *Pediatrik populasjon*

En populasjons-PK-studie har blitt utført på 74 hypertensive barn i aldersgruppen fra 1 til 17 år (med 34 pasienter i aldersgruppen 6 til 12 år og 28 pasienter i aldersgruppen 13 til 17 år) som fikk amlodipin mellom 1,25 mg og 20 mg gitt enten én eller to ganger daglig. Hos barn fra 6 til 12 år gamle og hos unge fra 13 til 17 år gamle var den typiske orale clearance (CL/F) henholdsvis 22,5 og 27,4 L/time hos mannlige pasienter og henholdsvis 16,4 og 21,3 L/time hos kvinnelige pasienter. Det ble observert stor individuell variabilitet i eksponering. Data rapportert for pasienter under 6 år er begrenset.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

#### Reproduksjonstoksicitet

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 opptil 10 mg/kg/dag (8 ganger\* maksimal anbefalt human dose på 10 mg basert på mg/m<sup>2</sup>). I en annen studie på rotter ble hannrotter behandlet med amlodipinbesylat i 30 dager, med en dose sammenliknbar med human dose, basert på mg/kg. Det ble vist redusert plasma follikkelstimulerende 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/m<sup>2</sup>) 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 Hjelpetoffer**

Cellulose, mikrokrySTALLINSK  
Kalsiumhydrogenfosfat

Natriumstivelseglykolat (type A),  
Magnesiumstearat.

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

## **6.3 Holdbarhet**

Blister 3 år  
HDPE boks: 2 år

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 30° C.  
Oppbevares i originalpakningen.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

PVC/PE/PVDC-aluminium blisterpakning.  
HDPE boks.

Pakningsstørrelser:

Blister: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100 og 200 tabletter  
Boks: 100, 200, 250 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Island

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

5 mg: 03-2144  
10 mg: 03-2145

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 04. mars 2004  
Dato for siste fornyelse: 30. juli 2008

## **10. OPPDATERINGSDATO**

19.07.2023