

 13. oktober 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Amlodipin "Accord", tabletter**

**0. D.SP.NR.**

 27834

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Amlodipin "Accord"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

#### *Amlodipin "Accord" 5 mg tabletter*

#### Hver tablet indeholder amlodipinbesilat svarende til 5 mg amlodipin.

#### *Amlodipin "Accord" 10 mg tabletter*

#### Hver tablet indeholder amlodipinbesilat svarende til 10 mg amlodipin.

####  Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

#### 5 mg: Hvide til råhvide, runde (diameter: ca. 6.6 mm), bikonvekse tabletter

#### 10 mg: Hvide til råhvide, runde (diameter: ca. 8.5 mm), bikonvekse tabletter

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Hypertension.

Kronisk stabil angina pectoris.

Prinzmetals variant angina.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

*Voksne*

Til både hypertension og angina er den sædvanlige initiale dosis 5 mg en gang om dagen. Dosis øges til maksimalt 10 mg daglig som enkeltdosis, afhængigt af den enkelte patients respons.

Amlodipin er blevet anvendt til hypertensive patienter i kombination med thiazid­diuretikum, alfablokker, betablokkere eller ACE-(Angiotensin Converting Enzyme)-hæmmer. Amlodipin 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*

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

*Pædiatrisk population*

*Børn og unge i alderen 6 til 17 år med hypertension*

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).

En dosis på 2,5 mg er ikke mulig med dette præparat.

*Børn under 6 år*

Der foreligger ingen undersøgelser.

*Indgivelsesmåde*

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 kardiogent shock)
* obstruktion af venstre ventrikels udløbskanal (f.eks. ved svær grad af aortastenose)
* hæmodynamisk ustabil hjerteinsufficiens efter akut myokardieinfarkt.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Sikkerhed og effekt af amlodipin ved hypertensiv krise er ikke fastslået.

*Patients med hjertesvigt*

Patienter med hjertesvigt bør behandles med forsigtighed. I et længerevarende placebo­kontrolleret forsøg med patienter med svær hjerteinsufficiens (NYHA-klasse III og IV) var den rapporterede forekomst af lungeødem højere i amlodipingruppen end i placebogruppen (se pkt. 5.1).

Calciumantagonister, herunder amlodipin, skal anvendes med forsigtighed til patienter med kongestiv hjerteinsufficiens, da de kan øge risikoen for fremtidige kardiovaskulære hændelser og mortalitet.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Amlodipins halveringstid er forlænget og AUC større hos patienter med nedsat leverfunktion. Der er ikke fastsat dosisanbefalinger. 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 dialysabel.

*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 effekt 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 en signifikant stigning i eksponeringen for amlodipin resulterende i en 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 (fx 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 effekt på andre lægemidler*

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

*Tacrolimus*

Der er risiko for øgede blodniveauer af tacrolimus ved administration samtidig med amlodipin, men den farmakokinetiske mekanisme bag denne interaktion er ikke fuldstændig klarlagt. For at undgå toksicitet fra tacrolimus kræver administration af amlodipin til en patient behandlet med tacrolimus monitorering af blodniveauerne af tacrolimus og dosisjustering af tacrolimus efter behov.

Mekanisk mål for Rapamycin (mTOR) hæmmere

mTOR-hæmmere som sirolimus, temsirolimus og everolimus er CYP3A-substrater. Amlodipin er en svag CYP3A-hæmmer. Ved samtidig brug af mTOR-hæmmere kan amlodipin øge eksponeringen af mTOR-hæmmere.

*Cyclosporin*

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

Simvastatin: Administration af gentagne 10 mg amlodipin-doser sammen med 80 mg simvastatin resulterede i en stigning på 77 % i simvastatin-eksporeringen sammenlignet med, når simvastatin blev administreret alene. Simvastatin-dosen til patienter, der få amlodipin, skal begrænses til 20 mg dagligt.

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

**4.6 Graviditet og amning**

*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).

*Graviditet*

Sikkerheden af amlodipin under graviditet er ikke fastslået.

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

Brug under graviditet bør kun finde sted, når der ikke er et mere sikkert alternativ, og når selve sygdommen indebærer en større risiko for moderen og fosteret.

*Amning*

Amlodipin udskilles i modermælk. Den andel af moderens dosis, der overføres til spædbarnet, er blevet estimeret til at ligge i et interkvartilområde på 3-7 % med et maksimum på 15 %. Amlodipins virkning på spædbørn er ikke kendt. Beslutningen om, hvorvidt amning skal fortsættes/afbrydes, eller om behandling med amlodipin skal fortsættes/afbrydes, bør foretages under hensyntagen til fordelen ved amning for barnet og fordelen ved amlodipin-behandling for moderen.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Amlodipin kan have mindre til moderat indvirkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Hvis patienter, som tager amlodipin, lider af svimmelhed, hovedpine, træthed eller kvalme kan reaktionsevnen være nedsat. 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, flushing, abdominalsmerter, kvalme, hævede ankler, ødemer og træthed.

Skema over bivirkninger
De følgende bivirkningshyppigheder er observeret og rapporteret ved behandling med amlodipin: meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver frekvensgruppering er bivirkningerne opstillet efter aftagende alvorlighed.

| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkninger** |
| --- | --- | --- |
| **Blod og lymfesystem** | Meget sjælden | Leukopeni, trombocytopeni |
| **Immunsystemet** | Meget sjælden | Allegiske reaktioner |
| **Metabolisme og ernæring** | Meget sjælden | Hyperglykæmi |
| **Psykiske forstyrrelser** | Ikke almindelig | Depression, humørsvingninger (herunder angst), insomni |
| Sjælden | Konfusion |
| **Nervesystemet** | Almindelig | Søvnighed, svimmelhed, hovedpine (især i starten af behandlingen)  |
| 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 | Abdominalsmerter, 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-enzymer \* |
| **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 |
| **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 |

\*hyppigst 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](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Erfaringerne med overdosis til mennesker er begrænsede.

Symptomer:

De tilgængelige data tyder på, at stærk overdosering kan resultere i udtalt perifer vasodilatation og mulig refleks-takykardi. Der er rapporteret markant og sandsynligvis langvarig systemisk hypotension op til og inklusive shock med dødelig udgang.

Der er i sjældne tilfælde blevet rapporteret om tilfælde af ikke‑kardiogent lungeødem som følge af overdosering med amlodipin, hvilket kan forekomme med forsinket indtræden (24‑48 timer efter indtagelse), og som kræver ventilatorisk støtte. Indledende genoplivningstiltag (herunder væske‑overload) for at opretholde perfusion og hjertevolumen kan være udløsende faktorer.

Behandling:

Klinisk signifikant hypotension som følge af amlodipin-overdosering kræver aktiv kardiovaskulær støtte, herunder hyppig monitorering af hjerte- og vejrtrækningsfunktion, elevation af ekstremiteter og opmærksomhed på cirkulerende væskevolumen og urinproduktion.

En vasokonstriktor kan være gavnlig til genoprettelse af vaskulær tonus og blodtryk, under forudsætning af at brugen ikke er kontraindiceret. Intravenøs calciumglyconat kan være gavnlig til ophævelse af effekten af calciumkanalblokade.

Maveskylning kan være gavnlig i nogle tilfælde. Hos raske forsøgspersoner har brugen af aktivt kul indtil 2 timer efter administration af 10 mg amlodipin vist sig at reducere den hastighed, hvormed amlodipin absorberes.

Da amlodipin er stærkt proteinbundet, er det ikke sandsynligt, at dialyse vil have nogen effekt.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

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

**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 perifere arterioler og reducerer dermed den samlede perifere modstand (afterload) mod hjertets arbejde. Da hjertefrekvensen forbliver stabil, nedsættes det myokardielle energiforbrug og iltbehov.
2. Amlodipins virkningsmekanisme involverer sandsynligvis også 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 variant 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 virkning 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 glyceryltrinitrat-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. I Forekomst af signifikante kliniske virkninger for CAMELOT**  |
| Forekomst af kardiovaskulære hændelser (%) | Amlodipin vs. placebo |
| Virkning | 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 hjerteinsufficiens; CI: konfidensinterval; MI: myokardieinfarkt; TIA: transitorisk cerebral iskæmi.  |

*Patienter med hjertesvigt*

Hæmodynamiske studier og kliniske studier baseret på arbejdskapaciteten hos patienter i NYHA klasse II-IV-hjerteinsufficiens viste, at amlodipin ikke førte til en klinisk forværring målt som arbejdskapacitet, venstre ventrikel-ejektionsfraktion og klinisk symptomatologi.

Et placebokontrolleret studie (PRAISE), der havde til formål at evaluere patienter med NYHA-klasse III-IV-hjerteinsufficiens, som fik digoxin, diuretika og ACE-hæmmere, viste, at amlodipin ikke førte til en stigning i risikoen for mortalitet eller kombineret mortalitet og morbiditet ved hjerteinsufficiens.

I et opfølgende, placebo-kontrolleret langtidsstudie (PRAISE-2) med amlodipin til patienter med NYHA III og IV-hjerteinsufficiens - uden kliniske symptomer eller objektive fund tydende herpå, eller underliggende iskæmisk sygdom – som fik stabile doser ACE-hæmmere, digitalis og diuretika, havde amlodipin ingen effekt på den totale kardiovaskulære mortalitet. I den samme population var amlodipin forbundet med en øgede indberettelser af pulmonært ødem.

*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 (thiaziddiretikum) 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 (11,6%), venstre ventrikel hypertrofi diagnosticeret ved elektrokardiogram eller ekkokardiografi (20,9 %), aktuel cigaretryger (21,9 %).

Det primære endepunkt var sammensat af letal CHD eller ikke-letalt 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 og plasmaproteinbinding:*

Efter oral administration af terapeutiske doser absorberes amlodipin godt med maksimal plasmakoncentration 6-12 timer efter indgift. Den absolutte biotilgængelighed af det uændrede aktive stof er anslået til 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 i 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 hjerteinsufficiens 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 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**

*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 follikelstimulerendehormon 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 Hjælpestoffer**

Mikrokrystallinske cellulose

Natriumstivelsesglycolat

Magnesiumstearat

Disodiumhydrogencitrat

Crospovidon

Natriumcroscarmellose

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 Blisterpakning: 3 år.

 Flasker: 2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Tabletterne er pakket i PVC/PVdC-aluminium blisterpakning og HDPE flaskepakning.

Pakningsstørrelser:

Blisterpakning:

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

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

 HDPE-flaske: 250, 500, 1000 tabletter (kun til hospitals- eller dosisbrug).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

5 mg: 58723

10 mg: 58724

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

6. juni 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

13. oktober 2022