

 6. januar 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Amlodorion, tabletter**

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

30624

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Amlodorion

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 tablet indeholder amlodipinbesilat svarende til 5 mg eller 10 mg amlodipin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

*5 mg:* Hvide til råhvide, flade, cylinderformede tabletter med skrå kanter uden coating, mærket "C" på den ene side og "58" på den anden side. Tabletstørrelse: 7,9 mm × 5,6 mm.

*10 mg:* Hvide til råhvide, flade, runde tabletter med skrå kanter uden coating, mærket "C" på den ene side og "59" på den anden side. Diameteren er 9,5 mm

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Hypertension.

Kronisk, stabil angina pectoris.

Vasospastisk (Prinzmetals) angina

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

*Voksne*

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

Amlodipin er blevet anvendt til hypertensive patienter i kombination med thiaziddiuretikum, alfa­blokker, betablokker 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 elimineres ikke gennem dialyse.

*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 daglig, stigende til 5 mg 1 gang daglig, 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 amlodipin er ikke mulig med dette lægemiddel. Derfor skal et andet amlodipin præparat anvendes for at opnå en dosis på 2,5 mg.

*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 dihydropyridin-derivater, amlodipin eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* svær hypotension.
* chok, herunder kardiogent chok.
* 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 hjerteinsufficiens*

Patienter med hjerteinsufficiens skal behandles med forsigtighed. I et langtids-placebo­kontrolleret studie på patienter med svær hjerteinsufficiens (NYHA-klasse III og IV) blev lungeødem rapporteret med en højere hyppighed i amlodipin-gruppen sammen­lignet med placebo-gruppen (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*

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 patientgruppe i normale doser. Ændringer i plasmakoncentration af amlodipin er ikke korreleret til graden af nedsat nyrefunktion. Amlodipin elimineres ikke ved dialyse.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, 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 amlodipin eksponering, 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 (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 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 den farmakokinetiske årsag til dette 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-hæmmere.

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 variable stigninger af ciclosporin dalkoncentrationen (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 daglig 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 et interkvartilområde på 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 som blev behandlet 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 mest almindelige 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 (≥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 |
| **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, rhinitis |
| **Mave-tarm-kanalen** | 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 |

\* oftest som følge af kolestase.

Der er set enkelte tilfælde af ekstrapyramidale symptomer.

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**

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 som overgår til chok 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 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 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 calciumion antagonist) og hæmmer den transmembrane calcium influks i hjerte- og glat kar-muskulatur.

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 hjertefrekvensen 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 daglig. 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 daglig. 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 tillæg til standard behandling med statiner, betablokkere, diuretika og aspirin, 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 resultater for CAMELOT**  |
| --- |
| Forekomst af kardiovaskulære hændelser (%) | Amlopidin *vs*. placebo |
| Resultater | Amlopidin | Placebo | Enalapril | Hazard ratio (95% CI) | *P*-værdi |
| Primært endepunkt |
| Kardiovaskulære bivirkninger | 110 (16,6) | 151 (23,1) | 136 (20,2) | 0,69 (0,54‑0,88) | 0,003 |
| 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 hjerteinsufficiens

Hæmodynamiske studier og arbejdstest-baserede kontrollerede kliniske studier med hjerteinsufficiente 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 hjerteinsufficiens, 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 hjerteinsufficiens.

Amlodipin blev undersøgt i et langtids-, follow-up, placebokontrolleret studie (PRAISE-2) hos patienter i NYHA-klasse III og IV hjerteinsufficiens 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 daglig (calciumantagonist) eller lisinopril 10-40 mg daglig (ACE-hæmmer) som førstevalgsbehandling sammenlignet medchlorthalidon 12,5-25 mg daglig (thiaziddiretikum) hos patienter med let til moderat hypertension.

I alt blev 33.357 hypertensive patienter i alderen 55 år og derover randomiserede og fulgt 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-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, fordeling, 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 daglig. 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 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 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**

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 sertoli-celler.

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/dag 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**

Cellulose, mikrokrystallinsk

Calciumhydrogenphosphat

Natriumstivelsesglycolat type A

Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

PVC-PVDC/Aluminiumsfolie blister.

Pakningsstørrelser: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 120, 200, 250, 300 og 500 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finland

**Repræsentant**

Orion Pharma A/S

Ørestads Boulevard 73

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

5 mg: 58976

10 mg: 58977

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

12. december 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

6. januar 2023