

BILAGA III

**PRODUKTRESUMÉ,
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Norvasc 5 mg, tablett.

Norvasc 10 mg, tablett.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller amlodipinbesilat motsvarande 5 mg amlodipin.

Varje tablett innehåller amlodipinbesilat motsvarande 10 mg amlodipin.

Hjälpämnen:

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

Tablett 5 mg: Vita till benvita, avlånga sexkantiga tabletter präglade med AML 5 och brytskåra på ena sidan och Pfizers logotyp på andra sidan.

Tablett 10 mg: Vita till benvita, avlånga sexkantiga tabletter präglade med AML-10 på ena sidan och Pfizers logotyp på andra sidan.

Skåran är endast till för att underlätta delning av tabletten för att göra den lättare att svälja och inte för att dela i lika doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hypertoni

Kronisk stabil anginga pectoris

Vasospastisk (Prinzmetals) angina

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

För såväl hypertoni som angina är den vanliga initiala dosen 5 mg Norvasc en gång dagligen. Dosen kan ökas till maximalt 10 mg beroende på patientens svar på behandlingen.

Hos patienter med hypertoni har Norvasc använts i kombination med tiaziddiuretikum, alfablockerare, betablockerare eller ACE-hämmare. Vid angina kan Norvasc användas som monoterapi eller i kombination med annat läkemedel mot angina till patienter med angina som är refraktär mot nitrater eller mot adekvata doser av betablockerare.

Ingen justering av dosen av Norvasc krävs vid samtidig administrering av tiaziddiuretika, betablockerare eller ACE-hämmare.

Särskilda populationer

Äldre

Samma doser Norvasc till äldre och yngre patienter tolereras lika väl. Normala dosregimer rekommenderas till äldre, men ökning av dosen bör ske med försiktighet (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Någon dosregim för patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion har inte fastställts; amlodipin ska därför administreras med försiktighet och startdosen bör läggas på den lägre delen av dosintervallet (se avsnitt 4.4 och 5.2). De farmakokinetiska egenskaperna av amlodipin har inte studerats bland patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion. Amlodipin bör inledas med den lägsta dosen och upptitreras långsamt hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Förändringar av plasmakoncentrationen av amlodipin är inte relaterade till graden av njurfunktionsnedsättning. Den normala dosen rekommenderas därför. Amlodipin elimineras inte genom dialys.

Pediatrisk population

Barn och ungdomar med hypertoni i åldern 6 till 17 år

Den rekommenderade antihypertensiva orala dosen till pediatriska patienter i åldern 6–17 år är 2,5 mg en gång dagligen som startdos. Dosen upptitreras till 5 mg dagligen om inte avsett blodtryck uppnåtts efter 4 veckor. Doser över 5 mg dagligen har inte studerats hos pediatriska patienter (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Amlodipindoser på 2,5 mg är inte möjliga med denna produkt.

Barn under 6 år

Inga data finns tillgängliga.

Beredningsform

Tablett för oral användning

4.3 Kontraindikationer

Amlodipin är kontraindicerat till patienter med:

- överkänslighet mot dihydropyridinderivat, amlodipin eller mot något hjälpämne
- svår hypotoni
- chock (inklusive kardiogen chock)
- utflödeshinder i vänster kammare (t.ex. höggradig aortastenosis)
- hemodynamiskt instabil hjärtsvikt efter akut hjärtinfarkt.

4.4 Varningar och försiktighet

Säkerhet och effekt av amlodipin vid hypertensiv kris har inte fastställts.

Patienter med hjärtsvikt

Patienter med hjärtsvikt ska behandlas med försiktighet. I en placebokontrollerad långtidsstudie av patienter med svår hjärtsvikt (NYHA-klass III och IV) var incidensen av lungödem högre hos gruppen som behandlades med amlodipin än i placebogruppen (se avsnitt 5.1). Kalciumantagonister, inklusive amlodipin, ska användas med försiktighet av patienter med kronisk hjärtinsufficiens eftersom det kan öka risken för framtida kardiovaskulära händelser och mortalitet.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Amlodipins halveringstid är förlängd och AUC värdena är högre hos patienter med nedsatt leverfunktion. Inga dosrekommendationer har fastställts. Amlodipin bör därför inledas i den lägre delen av doseringsintervallet och ges med försiktighet till dessa patienter, både vid initial behandling och när dosen har ökat. Långsam upptitrering av dosen och noggrann övervakning kan vara nödvändig för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

Äldre patienter

Hos äldre patienter ska dosökning göras med försiktighet (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Användning vid njursvikt

Amlodipin kan användas till dessa patienter i normala doser. Förändring av plasmakoncentrationen av amlodipin är inte relaterad till graden av funktionsnedsättning. Amlodipin elimineras inte genom dialys.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på amlodipin

CYP3A4-hämmare: Samtidig användning av amlodipin med starka eller måttliga CYP3A4-hämmare (proteashämmare, azol antimykolytika, makrolider så som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan ge upphov till signifikanta ökningar i exponering av amlodipin. Den kliniska effekterna av dessa PK variationer kan vara mer uttalad hos äldre. Klinisk övervakning och dosjusteringar kan därför vara nödvändigt.

CYP3A4-inducerare: Inga data finns tillgängliga om effekten av CYP3A4-inducerare på amlodipin. Samtidig användning av CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, johannesört) kan ge lägre plasmakoncentration av amlodipin. Amlodipin ska användas med försiktighet tillsammans med CYP3A4-inducerare.

Administrering av amlodipin tillsammans med grapefrukt eller grapefruktjuice rekommenderas inte eftersom biotillgängligheten kan öka hos vissa patienter och leda till större blodtryckssänkande effekt.

Dantrolen (infusion): Hos djur har letalt ventrikelflimmer och kardiovaskulär kollaps observerats i samband med hyperkalemi efter intravenös administrering av verapamil och dantrolen. På grund av risken för hyperkalemi rekommenderas att undvika samtidig administrering av kalciumantagonister och amlodipin till patienter som är känsliga för malign hypertermi och vid behandling av malign hypertermi.

Effekter av amlodipin på andra läkemedel

Den blodtryckssänkande effekten av amlodipin förstärker den blodtryckssänkande effekten av andra läkemedel med antihypertensiva egenskaper.

I kliniska interaktionsstudier påverkade inte amlodipin farmakokinetiken hos atorvastatin, digoxin, warfarin eller ciklosporin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten vid användning av amlodipin till gravida kvinnor har inte fastställts.

Reproduktionstoxikologiska effekter vid höga doser har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3).

Användning under graviditet rekommenderas endast då det inte finns säkrare alternativ och när sjukdomen i sig innebär en större risk för modern och fostret.

Amning

Det är inte känt om amlodipin utsöndras i bröstmjolk. Beslut måste fattas om fortsatt/avbruten amning eller fortsatt/avbruten behandling med amlodipin, med hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för modern.

Fertilitet

Reversibla biokemiska förändringar i spermiers huvud har rapporterats hos vissa patienter som behandlats med kalciumantagonister. Kliniska data om amlodipins eventuella effekt på fertiliteten är otillräckliga. I en studie på råttor sågs negativa effekter på manlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Amlodipin kan ha liten eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om patienter som tar amlodipin får yrsel, huvudvärk, trötthet eller illamående kan reaktionsförmågan vara nedsatt. Försiktighet rekommenderas, särskilt i början av behandlingen.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast rapporterade biverkningarna under behandling är sömnhet, yrsel, huvudvärk, hjärtklappning, vallningar, buksmärtor, illamående, ankelsvullnad, ödem och trötthet.

Följande biverkningar har observerats och rapporterats vid behandling med amlodipin med följande frekvenser: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$)

Inom varje frekvensgrupp redovisas biverkningarna efter fallande svårighetsgrad.

Systemorganklass	Frekvens	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Mycket sällsynta	Leukocytopeni, trombocytopeni
Immunsystemet	Mycket sällsynta	Allergiska reaktioner
Metabolism och nutrition	Mycket sällsynta	Hyperglykemi
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Sömnsvårigheter, humörsvägningar (även ångest), depression
	Sällsynta	Förvirring
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Sömnhet, yrsel, huvudvärk (särskilt i början av behandlingen)
	Mindre vanliga	Tremor, dysgeusi, svimning, hypestesi, parestesi
	Mycket sällsynta	Hypertoni, perifer neuropati
Ögon	Mindre vanliga	Synrubbningar (inklusive diplopi)
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Tinnitus
Hjärtat	Vanliga	Palpitationer
	Mycket sällsynta	Hjärtinfarkt, arytm (inkl. bradykardi, ventrikulär takykardi och förmaksflimmer)

Blodkärl	Vanliga	Vallningar
	Mindre vanliga	Hypotoni
	Mycket sällsynta	Vaskulit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Dyspné, rinit
	Mycket sällsynta	Hosta
Magtarmkanalen	Vanliga	Buksmärtor, illamående
	Mindre vanliga	Kräkningar, dyspepsi, förändrade tarmvanor (inkl. diarré och förstoppning), muntorrhet
	Mycket sällsynta	Pankreatit, gastrit, gingival hyperplasi
Lever och gallvägar	Mycket sällsynta	Hepatit, gulsot, förhöjda leverenzymmer*
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Alopeci, purpura, hudmissfärgningar, hyperhidros, klåda, hudutslag, exantem.
	Mycket sällsynta	Angioödem, erythema multiforme, urtikaria, exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom, Quinckes ödem, fotosensibilitet
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Ankelsvullnad
	Mindre vanliga	Artralgi, myalgi, muskelkramper, ryggsmärtor
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Miktionsstörningar, nokturi, ökad urineringsfrekvens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Impotens, gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Ödem, trötthet
	Mindre vanliga	Bröstsmärtor, asteni, värk, sjukdomskänsla
Undersökningar	Mindre vanliga	Viktökning, viktninskning

*oftast i samband med kolestas

Exceptionella fall av extrapyramidalt syndrom har rapporterats.

4.9 Överdoser

Erfarenheterna av avsiktlig överdosering hos människa är begränsade.

Symptom

Tillgängliga data tyder på att kraftig överdosering kan ge uttalad perifer vasodilatation och eventuellt reflexutlöst takykardi. Utpräglad och troligtvis förlängd systemisk hypotoni som övergår till chock, även med dödlig utgång, har rapporterats.

Behandling

Kliniskt signifikant hypotoni på grund av överdosering av amlodipin kräver aktivt kardiovaskulärt stöd med frekvent övervakning av hjärt- och andningsfunktion, extremiteterna i högläge och övervakning av cirkulerande blodvolym och urinproduktion.

En vasokonstriktor kan bidra till att återställa kärltonus och blodtryck, förutsatt att användningen inte är kontraindicerad. Intravenöst kalciumglukonat kan bidra till att motverka effekterna av kalciumkanalblockad.

Ventrikelsköljning kan vara värdefullt i en del fall. Hos friska frivilliga försökspersoner har administrering av aktivt kol i upp till 2 timmar efter administrering av amlodipin 10 mg visats minska absorptionshastigheten för amlodipin.

Eftersom amlodipin i stor utsträckning är proteinbundet gör dialys sannolikt ingen nytta.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Kalciumantagonister, selektiva kalciumantagonister med övervägande kärlselektiv effekt. ATC-kod: C08CA01.

Amlodipin är en kalciumjonhämmare i dihydropyridingruppen (långsam kanalblockerare eller kalciumjonantagonist) och hämmar det transmembrana flödet av kalciumjoner till glatt muskulatur i hjärta och kärl.

Mekanismen bakom amlodipins antihypertensiva effekt är en direkt relaxerande effekt på kärlens glatta muskulatur. Den exakta mekanismen med vilken amlodipin lindrar angina är inte helt klargjord men amlodipin minskar den totala ischemiska belastningen genom följande två mekanismer:

1) Amlodipin vidgar perifera arterioler och minskar därmed det totala perifera motståndet (afterload) mot vilket hjärtat arbetar. Eftersom hjärtfrekvensen inte påverkas medför denna minskade belastning på hjärtat att myokardiets energiförbrukning och syrebehov minskar.

2) Amlodipin verkar troligen också genom att dilatera de stora koronarkärlen och hjärtats arterioler, såväl i normala som ischemiska områden. Denna dilatation ökar syretillförseln till myokardiet hos patienter med koronarkärlsspasm (Prinzmetals angina eller variantangina).

Hos patienter med hypertoni ger en daglig dos kliniskt signifikant lägre blodtryck under hela dygnet i såväl liggande som stående. På grund av sin långsamt insättande verkan orsakar amlodipin inte akut hypotoni.

Hos patienter med angina ökar administrering av amlodipin en gång dagligen total arbetsförmåga, fördröjer anginaattacker och ger längre tid till 1 mm ST-sänkning. Detta minskar både frekvensen av anginaattacker och nitroglycerinkonsumtionen.

Amlodipin har inte satts i samband med några negativa metabola effekter eller förändring av plasmalipider och är lämplig för patienter med astma, diabetes och gikt.

Behandling av patienter med kranskärlssjukdom (CAD)

Amlodipins effektivitet för att förhindra kliniska händelser hos patienter med kranskärlssjukdom (CAD) har undersökts i en oberoende, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie med 1 997 patienter, "Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis" (CAMELOT). Av dessa patienter behandlades 663 med amlodipin 5–10mg, 673

patienter behandlades med enalapril 10-20 mg och 655 patienter behandlades med placebo, förutom standardbehandling med statiner, betablockerare, diuretika och acetylsalicylsyra, under 2 år. De viktigaste resultaten redovisas i tabell 1. Resultaten visar att amlodipinbehandling gav färre sjukhusinläggningar på grund av angina och färre revaskuleringsingrepp hos patienter med CAD.

Tabell 1. Incidensen för signifikanta kliniska resultat i CAMELOT

Resultat	Frekvens kardiovaskulära händelser, antal (%)			Amlodipin vs placebo	
	Amlodipin	Placebo	Enalapril	Riskkvot (95 % CI)	P- värde
<u>Primärt effektmått</u>					
Kardiovaskulära biverkningar	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<u>Enskilda komponenter</u>					
Koronar revaskularisering	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Sjukhusinläggning p.g.a. angina	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Icke-fatal hjärtinfarkt	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Stroke eller TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Kardiovaskulär död	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Sjukhusinläggning p.g.a. hjärtsvikt	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Återupplivning efter hjärtstopp	0	4 (0,6)	1 (0,1)	Ej tillämpl.	0,04
Nydebuterad perifer kärlsjukdom	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24
Förkortningar: CI – konfidensintervall, PCI – perkutan koronarangioplastik, TIA – transitorisk ischemisk attack.					

Behandling av patienter med hjärtsvikt

Kontrollerade kliniska studier avseende hemodynamik och arbetsförmåga på patienter med hjärtsvikt NYHA-klass II-IV visade att Norvasc inte ledde till klinisk försämring uppmätt som arbetsförmåga, vänsterkammarejektionsfraktion och klinisk symtombild.

En placebokontrollerad studie (PRAISE) utformad för att utvärdera patienter med hjärtsvikt NYHA-klass III-IV och som behandlades med digoxin, diuretika och ACE-hämmare visade att Norvasc inte ledde till ökad mortalitetsrisk eller kombinerad mortalitets-morbiditetsrisk vid hjärtsvikt.

Den totala kardiovaskulära mortaliteten påverkades inte av Norvasc i en uppföljande placebokontrollerad långtidsstudie (PRAISE-2) av Norvasc på patienter med hjärtsvikt NYHA-klass III-IV utan kliniska symtom och objektiva fynd som tydde på underliggande ischemisk sjukdom, på stabila doser av ACE-hämmare, digitalis och diuretika. I denna population observerades ett samband mellan Norvasc och ökat antal rapporter om lungödem.

Behandling för prevention av hjärtattack (ALLHAT-prövningen)

I en randomiserad, dubbelblind morbiditets-mortalitetsstudie kallad "Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) jämfördes nya läkemedelsbehandlingar: amlodipin 2,5–10 mg/dag (kalciumantagonist) eller lisinopril 10–40 mg/dag (ACE-hämmare) som första linjens behandlingar jämfördes med tiaziddiuretikum, klortalidon 12,5–25 mg/dag vid lindrig till måttlig hypertoni.

Totalt 33 357 hypertensiva patienter i ålder 55 år eller äldre randomiserades och följdes under i genomsnitt 4,9 år. Patienterna uppvisade minst ytterligare en riskfaktor för kranskärslssjukdom, så som tidigare hjärtinfarkt eller stroke (> 6 månader före studiestarten) eller annan dokumenterad aterosklerotisk kranskärslssjukdom (totalt 51,5 %), typ 2-diabetes (36,1 %), HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), vänsterkammerhypertrofi fastställd med EKG eller ekokardiografi (20,9 %), pågående cigarettökning (21,9 %).

Primärt effektmått var en kombination av fatal kranskärslssjukdom och icke-fatal hjärtinfarkt. Man såg ingen signifikant skillnad i primärt effektmått mellan amlodipinbaserad behandling och klortalidonbaserad behandling: Relativ risk (RR) var 0,98 95 % CI (0,90–1,07) $p = 0,65$. Bland de sekundära effektmåtten var incidensen av hjärtsvikt (en komponent i det kombinerade kardiovaskulära effektmåttet) signifikant högre i amlodipingruppen än i klortalidongruppen (10,2 % resp. 7,7 %, RR 1,38, 95 % CI [1,25–1,52] $p < 0,001$). Däremot sågs ingen signifikant skillnad i total mortalitet mellan amlodipinbaserad behandling och klortalidonbaserad behandling. RR 0,96 95 % CI (0,89–1,02) $p = 0,20$.

Behandling av barn (6 år och äldre)

I en studie med 268 barn i åldern 6–17 år med övervägande sekundär hypertoni jämfördes amlodipindoser på 2,5 mg och 5 mg med placebo. Båda doserna gav en signifikant större sänkning av det systoliska blodtrycket än placebo. Skillnaden mellan de båda doserna var inte statistiskt signifikant.

Amlodipins långtidseffekter på tillväxt, pubertet och generell utveckling har inte studerats. Långtidseffekten av amlodipinbehandling i barndomen för att minska kardiovaskulär morbiditet och mortalitet i vuxen ålder har inte heller fastställts.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption, distribution och plasmaproteinbindning: Amlodipin absorberas väl efter oral administrering av terapeutiska doser med maximal plasmakoncentration 6–12 timmar efter dosen. Absolut biotillgänglighet har beräknats till 64–80 %. Distributionsvolymen uppgår till cirka 21 l/kg. *In vitro*-studier har visat att ungefär 97,5 % av cirkulerande amlodipin är bundet till plasmaproteiner.

Amlodipins biotillgänglighet påverkas inte av födointag.

Biotransformation/eliminering

Terminal halveringstid i plasma är cirka 35–50 timmar och är konstant vid administrering en gång per dag. Amlodipin metaboliseras i hög utsträckning i levern till inaktiva metaboliter. Cirka 10 % av modersubstansen och 60 % av metaboliterna utsöndras via urinen.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Väldigt begränsad klinisk data finns tillgänglig för administrering av amlodipin hos patienter med nedsatt leverfunktion. Patienter med leversvikt har en minskad clearance av amlodipin, vilket resulterar i längre halveringstid och högre AUC-värden på ungefär 40–60 %.

Äldre patienter

Tid till maximal plasmakoncentration av amlodipin är jämförbar för äldre och yngre patienter. Clearance för amlodipin tenderar att vara lägre vilket leder till ökad AUC och halveringstid hos äldre

patienter. Ökningarna av AUC och halveringstid hos patienter med hjärtsvikt var förväntade för den undersökta åldersgruppen.

Barn

En populationsfarmakokinetisk studie har utförts på 74 hypertensiva barn i åldern 1 till 17 år (varav 34 patienter var 6–12 år och 28 patienter 13–17 år). Barnen fick mellan 1,25 och 20 mg amlodipin en eller två gånger dagligen. Vanlig oral clearance (CL/F) hos barn 6–12 år och ungdomar 13–17 år var 22,5 resp 27,4 l/tim för pojkar och 16,4 resp. 21,3 l/tim för flickor. Det var stora individuella variationer i exponeringen. Data för barn under 6 år är begränsade.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Reproduktionstoxikologi

Reproduktionsstudier på råttor och mus har visat försenad förlossning, förlängt värkarbete och lägre överlevnad hos avkomman i doser som är runt 50 gånger större än maximal rekommenderad dos för människa räknat i mg/kg.

Nedsatt fertilitet

Man fann ingen effekt på fertiliteten hos råttor som behandlades med amlodipin (hanrättor under 64 dagar och honrättor under 14 dagar före parning) i doser upp till 10 mg/kg/dag (8 gånger* den maximala rekommenderade dosen till människa på 10 mg beräknat som mg/m²). I en annan studie på rättor, där hanrättor behandlades med amlodipinbesilat i 30 dagar med en dos jämförbart med en human dos baserad på mg/kg, fann man minskade nivåer av follikelstimulerande hormon i plasma och testosteron, samt en minskning i spermadensiteten och i antalet mogna spermater och Sertoliceller.

Carcinogenes, mutagenes

Inga tecken på carcinogenicitet kunde konstateras hos råttor och mus som fick amlodipin i fodret under två år i en koncentration som beräknades ge dagliga doser på 0,5, 1,25 och 2,5 mg/kg/dag. Den högsta dosen (för mus densamma som och för råttor två* gånger den maximala rekommenderade kliniska dosen på 10 mg beräknat som mg/m²) låg nära maximal tolererad dos för mus men inte för råttor.

Mutagenicitetsstudier visade inga läkemedelsrelaterade effekter på gen- eller kromosomnivå.

*Beräknat på en patientvikt på 50 kg

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tabletter 5 mg och 10 mg

Mikrokristallin cellulosa, dibasiskt vattenfritt kalciumfosfat, natriumstärkelseglykolat, magnesiumstearat.

Tryckfärg:

Shellack, svart järnoxid.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletter 5 mg

PVC-PVDC/Al-blisters med 4, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100, 300, 500 tabletter

PVC-PVDC/Al-blisters i kalenderförpackningar med 28 och 98 tabletter

PVC-PVDC/Al-endosblister med 50x1 och 500x1 tabletter

Tabletter 10 mg

PVC-PVDC/Al-blisters med 4, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100, 300 eller 500 tabletter

PVC-PVDC/Al-blisters i kalenderförpackningar med 28 och 98 tabletter

PVC-PVDC/Al-endosblister med 50x1 och 500x1 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer AB

191 90 Sollentuna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 11287

10 mg: 11288

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1991-01-18 / 2010-05-31

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

<{MM/ÅÅÅÅ}>

MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Norvasc 5 mg, tablett

Norvasc 10 mg, tablett

amlodipin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller amlodipinbesilat motsvarande 5 mg amlodipin

Varje tablett innehåller amlodipinbesilat motsvarande 10 mg amlodipin

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Ej relevant

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Tablett 5 mg

4 tabletter

10 tabletter

14 tabletter

20 tabletter

28 tabletter

30 tabletter

50 tabletter

50x1 tabletter

60 tabletter

98 tabletter

100 tabletter

300 tabletter

500 tabletter

500x1 tabletter

Tablett 10 mg

4 tabletter

10 tabletter

14 tabletter

20 tabletter

28 tabletter

30 tabletter

50 tabletter

50x1 tabletter

60 tabletter

90 tabletter

98 tabletter

100 tabletter

300 tabletter
500 tabletter
500x1 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För oralt bruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Ej relevant

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Tabletter: Förvaras vid högst 25 °C

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej relevant

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Pfizer AB
191 90 Sollentuna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg 11287; 10 mg 11288

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

norvasc 5 mg, tablett
norvasc 10 mg, tablett

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER**

- vanliga samt endosförpackningar
- kalenderförpackningar

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Norvasc 5 mg, tablett

Norvasc 10 mg, tablett

amlodipin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer AB

191 90 Sollentuna

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

{För enkla blister med 7 tabletter kan veckodagarna tryckas på foliearket för varje tablett i förkortad form t.ex. MÅN, TIS, ONS, TOR, FRE, LÖR, SÖN}

BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Norvasc 5 mg och 10 mg tablett

amlodipin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Norvasc är och vad det används för
2. Innan du tar Norvasc
3. Hur du tar Norvasc
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Norvasc ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD NORVASC ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Norvasc innehåller den aktiva substansen amlodipin som tillhör en grupp mediciner som kallas kalciumantagonister.

Norvasc används för att behandla högt blodtryck (hypertoni) eller en särskild typ av bröstsmärtor som kallas kärlkramp(angina). En sällsynt form av denna är Prinzmetals angina eller variantangina.

Hos patienter med högt blodtryck gör läkemedlet att motståndet i blodkärlen minskar, så att blodet lättare kan passera. Hos patienter med kärlkramp verkar Norvasc genom att öka blodflödet till hjärtmuskeln, som då får mer syre. På det sättet förhindras bröstsmärtor. Läkemedlet ger ingen omedelbar lindring av bröstsmärtorna vid kärlkramp.

2. INNAN DU TAR NORVASC

Ta inte Norvasc

- om du är allergisk (överkänslig) mot amlodipin eller mot något av de övriga innehållsämnen i Norvasc som räknas upp i avsnitt 6, eller mot någon annan kalciumantagonist. Symtomen kan vara klåda, hudrodnad eller andningssvårigheter.
- om du har mycket lågt blodtryck (hypotoni)
- om du har en förträngning i aortaklaffen (aortastenosis) kardiogen chock (ett tillstånd som innebär att hjärtat inte orkar förse kroppen med tillräckliga mängder blod).
- om du har hjärtsvikt efter en hjärtinfarkt.

Var särskilt försiktig med Norvasc

Berätta för din läkare om du har eller har haft något av följande:

- hjärtinfarkt under senare tid
- hjärtsvikt
- mycket högt blodtryck (hypertensiv kris)
- leversjukdom
- om du är äldre och din dos behöver ökas

Barn och ungdomar

Norvasc har inte studerats på barn under 6 år. Norvasc bör endast användas för att behandla hypertoni på barn och ungdomar mellan 6 till 17 år (se avsnitt 3).
För mer information, tala med din läkare.

Intag av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Norvasc kan påverka eller påverkas av andra läkemedel, som:

- ketokonazol, itrakonazol (läkemedel mot svamp)
- ritonavir, indinavir, nelfinavir (så kallade proteashämmare som används för att behandla HIV)
- rifampicin, erytromycin, klaritromycin (antibiotikum)
- hypericum perforatum (Johannesört)
- verapamil, diltiazem (hjärtmedicin)
- dantrolen (infusion vid allvarliga störningar på kroppstemperaturen).

Norvasc kan sänka ditt blodtryck ytterligare om du redan tar andra läkemedel mot högt blodtryck.

Intag av Norvasc med mat och dryck

Om du tar Norvasc ska du inte äta grapefrukt eller dricka grapefruktjuice. Grapefrukt och grapefruktjuice kan nämligen leda till att mängden av den aktiva substansen amlodipin i blodet ökar, vilket kan ge en oförutsägbar ökning av Norvascs blodtryckssänkande effekt.

Graviditet

Säkerheten för amlodipin under graviditet har inte fastställts. Om du tror att du är gravid eller om du planerar att bli gravid måste du berätta det för läkaren innan du tar Norvasc.

Amning

Det är okänt om amlodipin passerar över till bröstmjölken. Om du ammar eller just ska börja amma måste du berätta det för läkaren innan du börjar ta Norvasc.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Norvasc kan påverka din körförmåga eller förmåga att använda maskiner. Om du mår illa, blir yr eller trött eller får huvudvärk av tabletterna ska du inte köra bil eller använda maskiner. Kontakta omedelbart din läkare.

Viktig information angående några av ingredienserna i Norvasc

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, vilket innebär att den är i huvudsak natriumfri.

3. HUR DU TAR NORVASC

Ta alltid medicinen enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Den vanliga inledande dosen är 5 mg Norvasc en gång dagligen. Dosen kan ökas till 10 mg Norvasc en gång dagligen.

Du kan ta läkemedlet före eller efter mat eller dryck. Du bör ta läkemedlet vid samma tid varje dag med ett glas vatten. Ta inte Norvasc tillsammans med grapefruktjuice.

Användning för barn och ungdomar

Den rekommenderade vanliga startdosen för barn och ungdomar (6–17 år) är 2,5 mg dagligen. Maximal rekommenderad dos är 5 mg dagligen. Amlodipin 2,5 mg är för närvarande inte tillgänglig och 2,5 mg dosen kan inte erhållas med Norvasc 5 mg tablett eftersom dessa tabletter inte är tillverkade på ett sätt som gör att de kan delas i två lika stora delar.

Ta alltid medicinen enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Det är viktigt att du tar tabletterna hela tiden. Vänta inte tills tabletterna är slut innan du går till läkaren.

Om du har tagit för stor mängd av Norvasc

Om man tar för många tabletter kan blodtrycket bli lågt eller till och med farligt lågt. Du kan känna dig yr, ostadig, svimfärdig eller svag. Om blodtrycket sjunker tillräckligt lågt kan man drabbas av chock. Huden känns då kall och fuktig och man kan bli medvetslös. Sök omedelbar vård om du tagit för många Norvasc-tabletter.

Om du har glömt att ta Norvasc

Oroa dig inte. Om du glömmer att ta en tablett ska du bara strunta i den dosen. Ta nästa dos i rätt tid. Ta inte dubbel dos för att kompensera för den glömda dosen.

Om du slutar att ta Norvasc

Läkaren kommer att ange hur länge du ska ta medicinen. Din sjukdom kan komma tillbaka om du slutar ta medicinen tidigare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Norvasc orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Gå **omedelbart** till läkaren om du får någon av följande mycket sällsynta och allvarliga biverkningar när du har tagit detta läkemedel.

- plötslig väsande andning, bröstsmärtor, andfäddhet eller svårigheter att andas
- svullnad i ögonlock, ansikte eller läppar
- svullnad i tunga och svalg som gör det mycket svårt att andas

- svåra hudreaktioner som kraftiga utslag, nässelutslag, rodnad över hela kroppen, svår klåda, blåsor, hudavflagnings och svullnad, inflammerade slemhinnor (Stevens-Johnsons syndrom) eller andra allergiska reaktioner
- hjärtinfarkt, onormal hjärtfrekvens (puls)
- inflammation i bukspottkörteln, som kan ge svåra buk- och ryggsmärtor och kraftig sjukdomskänsla.

Följande **vanliga biverkningar** har rapporterats. Om någon av dessa ger dig problem eller om de **varar över en vecka** ska du **kontakta din läkare**.

Vanliga biverkningar som drabbar 1 till 10 användare av 100:

- huvudvärk, yrsel, sömnhet (särskilt i början av behandlingen)
- hjärtklappning (du känner av hjärtslagen), vallningar
- buksmärtor, illamående
- svullna anklar (ödem), trötthet.

Andra biverkningar som rapporterats finns i följande lista. Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

Mindre vanliga biverkningar som drabbar 1 till 10 användare av 1 000:

- humörsvägningar, ångest, depression, sömnlöshet
- darrningar, smakförändring, svimning, svaghet
- domningar eller stickningar i armar och ben, oförmåga att känna smärta
- synrubbingar, dubbelseende, öronringningar
- lågt blodtryck
- nysningar/rinnande näsa på grund av inflammation i nässlemhinnan (rinit)
- förändrade tarmvanor, diarré, förstoppning, matsmältningsbesvär, muntorrhet, kräkningar
- håravfall, ökad svettning, kliande hud, röda fläckar på huden, hudmissfärgning
- urineringsbesvär, ökat urineringsbehov på natten, ökad urineringsfrekvens
- impotens, obehag från eller förstörade bröst hos män
- svaghet, smärtor, sjukdomskänsla
- led- eller muskelsmärtor, muskelkramper, ryggsmärtor
- viktökning eller viktminskning.

Sällsynta biverkningar som drabbar 1 till 10 användare av 10 000:

- Förvirring

Mycket sällsynta biverkningar som drabbar färre än 1 användare av 10 000:

- minskat antal vita blodkroppar, minskat antal blodplättar som kan leda till blåmärken eller att man blöder lätt (skador på röda blodkroppar)
- förhöjt blodsocker (hyperglykemi)
- en nervrubbing som kan orsaka svaghet, stickningar eller domningar
- hosta, svullet tandkött
- uppsvullen buk (gastrit)
- onormal leverfunktion, inflammation i levern (hepatit), guldfärgad hud (gulsot), förhöjda leverenzymerna som kan påverka vissa medicinska tester
- ökad muskeltonus (muskelspänning)
- inflammation i blodkärlen, ofta med hudutslag
- ljuskänslighet
- sjukdomar som kombinerar rigiditet, tremor, och/eller rörelsestörningar

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR NORVASC SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Använd inte läkemedlet efter utgångsdatumet som finns på förpackningen efter 'EXP'.
Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Tabletter

Förvaras vid högst 25 °C

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen i Norvasc 5 mg-tabletter är amlodipin (i form av besilat).

Den aktiva substansen i Norvasc 10 mg-tabletter är amlodipin (i form av besilat).

Övriga innehållsämnen är kalciumfosfat, magnesiumstearat, mikrokristallin cellulosa och natriumstärkelseglykolat.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

5 mg-tabletter: Vita till benvita, avlånga sexkantiga tabletter präglade med AML 5 och brytskåra på ena sidan och Pfizers logotyp på andra sidan.

10 mg-tabletter: Vita till benvita, avlånga sexkantiga tabletter präglade med AML-10 på ena sidan och Pfizers logotyp på andra sidan.

Brytskåran är endast till för att underlätta delning av tabletten för att göra den lättare att svälja och inte för att dela i lika doser.

Norvasc 5 mg-tabletter finns i blisterförpackning med 4, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100, 300, 500 tabletter och i enhetsdoser om 50x1 och 500x1 tabletter.

Norvasc 10 mg-tabletter finns i blisterförpackning med 4, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100, 300, 500 tabletter och i enhetsdoser om 50x1 och 500x1 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Pfizer AB

191 90 Sollentuna

Tel: 08-550 520 00

Fax: 08-550 520 10

E-mail: eumedinfo@pfizer.com

Tillverkare**Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH**

Heinrick-Mack-Strasse 35

89257 Illertissen

Tyskland

Detta läkemedel är godkänt inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet under namnen:Tabletter:

Bulgarien, Danmark, Estland, Finland, Italien, Lettland, Litauen, Nederländerna, Polen, Portugal, Rumänien, Slovakien, Slovenien, Sverige, Tyskland, Ungern, Österrike: Norvasc

Danmark: Amlodipine Pfizer

Irland, Malta, Storbritannien: Istin

Irland: Amlodipine besilate 5 mg tablets, Amlodipine besilate 10 mg tablets

Italien: Monopina

Spanien: Norvas 5 mg comprimidos, Norvas 10 mg comprimidos;

Spanien: Amlodipino Pharmacia 5 mg comprimidos, Amlodipino Pharmacia 10 mg comprimidos

Denna bipacksedel godkändes senast: