

Amlodipine Aurobindo 5 mg en 10 mg, tabletten	RVG 30075 en 30076	 AUROBINDO	
Module 1 Administrative information and prescribing information			
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken			
		Rev.nr. 1901	Pag. 1 van 12

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amlodipine Aurobindo 5 mg, tabletten
Amlodipine Aurobindo 10 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Amlodipine Aurobindo 5 mg tablet
Elke tablet bevat 5 mg amlodipine (als amlodipine mesilaat monohydraat)

Amlodipine Aurobindo 10 mg tablet
Elke tablet bevat 10 mg amlodipine (als amlodipine mesilaat monohydraat).

Hulpstoffen:
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Amlodipine Aurobindo 5 mg tablet
De tabletten zijn wit tot gebroken wit, rond biconvex en met de inscriptie "5" op één zijde.

Amlodipine Aurobindo 10 mg tablet
De tabletten zijn wit tot gebroken wit, rond biconvex, met een breukstreep op één zijde en met de inscriptie "10" op de andere zijde. De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypertensie
Chronische stabiele angina pectoris
Vasospastische (Prinzmetal-) angina

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Voor de behandeling van zowel hypertensie als angina is de gebruikelijke aanvangsdosis eenmaal daags Amlodipine Aurobindo 5 mg, te verhogen tot een maximumdosis van 10 mg, afhankelijk van de reactie van de individuele patiënt.

Dit middel is bij hypertensieve patiënten gebruikt in combinatie met een thiazidediureticum, alfablokker, bètablokker of een angiotensin convertend enzyme inhibitor. Bij angina kan dit middel worden gebruikt als monotherapie of in combinatie met andere anti-anginale geneesmiddelen bij patiënten met angina die refractair is voor nitraten en/of voor geschikte doses bètablokkers.

Amlodipine Aurobindo 5 mg en 10 mg, tabletten	RVG 30075 en 30076	 AUROBINDO	
Module 1 Administrative information and prescribing information			
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken			
		Rev.nr. 1901	Pag. 2 van 12

Er is voor Amlodipine Aurobindo geen dosisaanpassing nodig bij gelijktijdige toediening van thiazidediuretica, bètablokkers en ACE-remmers.

Speciale patiëntgroepen

Ouderen

Dit middel in gelijke doses gebruikt bij oudere of jongere patiënten wordt even goed verdragen. Voor ouderen worden normale doseringsschema's aanbevolen, maar verhogen van de dosering dient met voorzichtigheid te gebeuren (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

Er is geen doseringsaanbeveling vastgesteld voor patiënten met een milde tot matige leverinsufficiëntie; daarom moet de dosis met zorg worden gekozen en beginnen aan de onderkant van het doseringsbereik (zie rubrieken 4.4 en 5.2). De farmacokinetiek van amlodipine is niet onderzocht bij ernstige leverinsufficiëntie. Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie dient amlodipine met de laagste dosering geïnitieerd te worden en vervolgens langzaam verhoogd te worden.

Nierinsufficiëntie

Veranderingen in amlodipineplasmaconcentraties vertonen geen correlatie met de mate van nierinsufficiëntie, daarom wordt de normale dosering aanbevolen. Amlodipine is niet dialyseerbaar.

Pediatrische patiënten

Kinderen en adolescenten van 6 tot 17 jaar met hypertensie.

De aanbevolen antihypertensieve orale dosis bij pediatrische patiënten van 6 tot 17 jaar is 2,5 mg eenmaal daags als startdosis, verhoogd tot 5 mg eenmaal daags als de beoogde bloeddruk na 4 weken niet is bereikt. Doses hoger dan 5 mg per dag zijn niet onderzocht bij pediatriche patiënten (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

Doses van 2,5 mg amlodipine zijn met dit geneesmiddel niet mogelijk.

Kinderen onder de 6 jaar

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Tablet voor orale toediening.

4.3 Contra-indicaties

Amlodipine is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor dihydropyridinederivaten of één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige hypotensie.
- Shock (inclusief cardiogene shock).
- Obstructie van het uitstroomkanaal van het linker ventrikel (bijv. ernstige aortastenose).
- Hemodynamisch instabiel hartfalen na een acuut myocardinfarct.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De veiligheid en werkzaamheid van amlodipine bij hypertensieve crisis zijn niet vastgesteld.

Patiënten met hartfalen

Amlodipine Aurobindo 5 mg en 10 mg, tabletten	RVG 30075 en 30076	 AUROBINDO	
Module 1 Administrative information and prescribing information			
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken			
		Rev.nr. 1901	Pag. 3 van 12

Patiënten met hartfalen moeten voorzichtig worden behandeld. In een placebogecontroleerd langetermijn onderzoek bij patiënten met ernstig hartfalen (NYHA-klasse III en IV) was de gemelde incidentie van longoedeem hoger in de groep die werd behandeld met amlodipine dan in de placebogroep (zie rubriek 5.1).

Calciumkanaalblockers inclusief amlodipine dienen met voorzichtigheid gegeven te worden bij patiënten met congestief hartfalen vanwege een verhoogd risico op toekomstige cardiovasculaire events en sterfte.

Patiënten met leverinsufficiëntie

De halfwaardetijd van amlodipine is verlengd en de AUC-waarden zijn hoger bij patiënten met een verminderde leverfunctie; er is geen doseringsaanbeveling vastgesteld. Daarom moet amlodipine geïnitieerd worden aan de onderkant van het doseringsbereik en met voorzichtigheid worden toegediend, zowel tijdens het begin van de behandeling als tijdens het verhogen van de dosis. Langzame dosisverhoging en nauwlettende controle kunnen nodig zijn bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Oudere patiënten

Bij ouderen is voorzichtigheid geboden bij het verhogen van de dosering (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Patiënten met nierinsufficiëntie

Amlodipine kan in normale doses worden gebruikt bij deze patiënten. Veranderingen in de plasmaconcentraties van amlodipine houden geen verband met de mate van nierfalen. Amlodipine is niet dialyseerbaar.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op amlodipine

CYP3A4-remmers: bij gelijktijdig gebruik van amlodipine met krachtige of matige CYP3A4-remmers (protease-remmers, azol antischimmelmiddelen, macroliden zoals erythromycine of claritromycine, verapamil of diltiazem) kan de blootstelling aan amlodipine significant verhogen, met als gevolg een verhoogd risico op hypotensie. De klinische vertaling van deze farmacokinetische fluctuaties kan sterker zijn bij ouderen. Klinische bewaking en dosisaanpassing kunnen dus nodig zijn.

CYP3A4-inductoren: Bij gelijktijdige toediening van bekende inductoren van CYP3A4 kan de plasmaconcentratie van amlodipine variëren. Daarom dient de bloeddruk te worden gecontroleerd en moet een dosisaanpassing worden overwogen zowel tijdens als na gelijktijdig gebruik van medicatie, in het bijzonder met sterke CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine, hypericum perforatum).

Toediening van amlodipine met grapefruit of grapefruitsap wordt niet aanbevolen omdat bij sommige patiënten de biologische beschikbaarheid hierdoor kan toenemen, hetgeen versterkte bloeddrukverlagende effecten tot gevolg kan hebben.

Dantroleen (infuus): bij dieren worden letaal ventrikelfibrilleren en cardiovasculaire collaps waargenomen samen met hyperkaliëmie na toediening van verapamil en intraveneus dantroleen. Gezien het risico van hyperkaliëmie wordt aanbevolen om de gelijktijdige toediening van calciumkanaalblockers zoals amlodipine te vermijden bij patiënten die vatbaar zijn voor maligne hyperthermie en bij de behandeling van maligne hyperthermie.

Effecten van amlodipine op andere geneesmiddelen

Amlodipine Aurobindo 5 mg en 10 mg, tabletten	RVG 30075 en 30076	 AUROBINDO	
Module 1 Administrative information and prescribing information			
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken			
		Rev.nr. 1901	Pag. 4 van 12

De bloeddrukverlagende effecten van amlodipine versterken de bloeddrukverlagende effecten van andere geneesmiddelen met antihypertensieve eigenschappen.

Tacrolimus

Er is een risico op verhoogde bloedspiegels van tacrolimus bij gelijktijdige toediening met Amlodipine, maar het farmacokinetische mechanisme van de interactie is niet volledig duidelijk. Om toxiciteit van tacrolimus te vermijden, vereist toediening van amlodipine bij een patiënt behandeld met tacrolimus monitoring van de bloedspiegels van tacrolimus en dosisaanpassing van tacrolimus, indien aan de orde.

Mechanistisch doel van rapamycine (mTOR) remmers

mTOR-remmers zoals sirolimus, temsirolimus en everolimus zijn CYP3A substraten. Amlodipine is een zwakke CYP3A-remmer. Bij gelijktijdig gebruik van mTOR-remmers, kan amlodipine de blootstelling aan mTOR-remmers verhogen.

Ciclosporine

Bij gezonde vrijwilligers of bij andere populaties, met uitzondering van patiënten met een niertransplantaat, is geen onderzoek naar geneesmiddeleninteracties uitgevoerd met ciclosporine en amlodipine. Bij patiënten met een niertransplantaat werden variabele verhogingen (gemiddeld 0% - 40%) van de ciclosporine-dalconcentraties waargenomen. Het controleren van de ciclosporinewaarden bij patiënten met een niertransplantaat die amlodipine gebruiken dient te worden overwogen. Indien nodig dient de dosis ciclosporine te worden verminderd.

Simvastatine: toediening van een dubbele doses 10 mg amlodipine met 80 mg simvastatine resulteerde in een toename van 77% blootstelling aan simvastatine in vergelijking met alleen simvastatine. Beperk de dosering simvastatine bij patiënten tot dagelijks 20 mg amlodipine.

Bij klinische interactiestudies bleek amlodipine geen invloed te hebben op de farmacokinetiek van atorvastatine, digoxine of warfarine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van amlodipine in de humane zwangerschap is niet vastgesteld.

In onderzoek bij dieren werd bij hoge doses reproductietoxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3).

Gebruik bij zwangerschap wordt alleen aanbevolen wanneer er geen veiliger alternatief beschikbaar is en wanneer de aandoening zelf een groter risico voor moeder en kind vormt.

Borstvoeding

Amlodipine wordt uitgescheiden in moedermelk. Het percentage van de maternale dosis dat wordt ontvangen door de zuigeling werd geschat met een interkwartielafstand van 3 - 7%, met een maximum van 15%. Niet bekend is welk effect amlodipine op zuigelingen heeft.. Bij de beslissing of de borstvoeding moet worden voortgezet/gestaakt of dat de behandeling met amlodipine moet worden voortgezet/gestaakt, dienen het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van amlodipinebehandeling voor de moeder in overweging te worden genomen.

Vruchtbaarheid

Bij een aantal patiënten die behandeld werden met calciumkanaalblokkers zijn reversibele biochemische veranderingen in de kopjes van spermatozoa gerapporteerd. Er zijn onvoldoende

Amlodipine Aurobindo 5 mg en 10 mg, tabletten	RVG 30075 en 30076	 AUROBINDO	
Module 1 Administrative information and prescribing information			
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken			
		Rev.nr. 1901	Pag. 5 van 12

klinische gegevens over het mogelijke effect van amlodipine op de vruchtbaarheid. In een onderzoek bij ratten werden nadelige effecten op de vruchtbaarheid in mannetjes gevonden (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen machines te gebruiken

Amlodipine kan de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen licht tot matig beïnvloeden. Als patiënten die amlodipine gebruiken last hebben van duizeligheid, hoofdpijn, vermoeidheid of misselijkheid, kan het reactievermogen verminderd zijn. Voorzichtigheid is geboden, vooral aan het begin van de behandeling.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gerapporteerde bijwerkingen tijdens de behandeling zijn somnolentie, duizeligheid, hoofdpijn, hartkloppingen, overmatig blozen, buikpijn, misselijkheid, enkelzwellings, oedeem en vermoeidheid.

Gerangschikte lijst met bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen en gerapporteerd tijdens behandeling met amlodipine met de volgende frequenties: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $<1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $\leq 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $\leq 1/1.000$) en zeer zelden ($\leq 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem-/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en lymfe-stelstelaandoeningen	Zeër zelden	Leukocycopenie, trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Zeër zelden	Allergische reacties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeër zelden	Hypoglykemie
Psychische stoornissen	Soms	Insomnia, stemmingswisselingen (waaronder angstgevoelens), depressie.
	Zelden	Verwardheid
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Somnolentie, duizeligheid, hoofdpijn (vooral aan het begin van de behandeling)
	Soms	Tremor, dysgeusie, syncope, hypo-esthesie, paresthesie
	Zeër zelden	Hypertonie, perifere neuropathie
Oogaandoeningen	Soms	Visusstoornissen (waaronder diplopie)
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Tinnitus
Hartaandoeningen	Vaak	Palpaties
	Soms	Aritmie (waaronder bradycardie, ventriculaire tachycardie en atriale fibrillatie)
	Zeër zelden	Myocardinfarct
Bloedvataandoeningen	Vaak	Overmatig blozen
	Soms	Hypotensie
	Zeër zelden	Vasculitis
Ademhalingsstelsel-, borstkast en mediastinumaandoeningen	Soms	Dyspneu
	Zeër zelden	Hoesten, rhinitis

Amlodipine Aurobindo 5 mg en 10 mg, tabletten		RVG 30075 en 30076	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information			
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 1901	Pag. 6 van 12

Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Buikpijn, misselijkheid, dyspepsie, veranderingen in de stoelgang (waaronder diarree en constipatie)
	Soms	Braken, droge mond
	Zeer zelden	Pancreatitis, gastritis, gingiva-hyperplasie
Lever- en galaandoeningen	Zeer zelden	Hepatitis, geelzucht, leverenzymen verhoogd*
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Soms	Alopecie, purpura, huidverkleuring, hyperhidrose, pruritus, huiduitslag, exantheem, urticaria
	Zeer zelden	Angio-oedeem, erythema multiforme, urticaria, exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom, Quincke oedeem, fotosensitiviteit
	Niet bekend	Toxische epidermale necrolyse
	Niet bekend	Toxische epidermale necrolyse
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Vaak	Enkelzwellings, spierkramp
	Soms	Artralgie, myalgie, rugpijn
Nier- en urineweg-aandoeningen	Soms	Urinelozingsaandoening, nycturie, toegenomen urineloosingsfrequentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Soms	Impotentie, gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Oedeem
	Vaak	Vermoeidheid, asthenie
	Soms	Pijn op de borst, pijn, malaise
Onderzoeken	Soms	Gewichtstoename, gewichtsafname

*meestal samenhangend met cholestase

Uitzonderlijke gevallen van extrapyramidaal syndroom zijn gerapporteerd.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is beperkte ervaring met bewuste overdosering bij mensen.

Symptomen

De beschikbare gegevens wijzen erop, dat substantiële overdosering kan leiden tot excessieve perifere vasodilatatie en mogelijk tot reflextachycardie. Er is melding gemaakt van uitgesproken en waarschijnlijk langdurige systemische hypotensie tot aan en inclusief shock met fatale afloop.

Behandeling

Bij klinisch significante hypotensie door overdosering met amlodipine is actieve cardiovasculaire ondersteuning geboden, inclusief frequente controle van de hart- en ademhalingsfunctie, het hoger leggen van de extremiteiten en controle van de vochtbalans en urineproductie.

Om de vasculaire tonus en de bloeddruk te herstellen, kan een vasoconstrictor worden gebruikt, mits deze niet is gecontra-indiceerd. Intraveneus toegediend calciumgluconaat kan helpen bij het omkeren van de effecten van calciumkanaalblokkade.

Amlodipine Aurobindo 5 mg en 10 mg, tabletten	RVG 30075 en 30076	 AUROBINDO	
Module 1 Administrative information and prescribing information			
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken			
		Rev.nr. 1901	Pag. 7 van 12

Maagdarmspoeling kan in sommige gevallen helpen. Bij gezonde vrijwilligers bleek actieve kool tot twee uur na toediening van 10 mg amlodipine de absorptiesnelheid van amlodipine te verlagen.

Aangezien amlodipine een sterke eiwitbinding heeft, zal dialyse waarschijnlijk weinig effect hebben.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Calciumkanaalblokkers, selectieve calciumkanaalblokkers met voornamelijk vasculaire effecten. ATC-code: C08CA01

Amlodipine is een calciumion-influxremmer uit de dihydropyridinegroep (langzame kanaalblokker of calciumionantagonist) en remt de transmembrane influx van calciumionen in gladde spiercellen van hart- en vaatweefsel.

Het mechanisme van de antihypertensieve werking van amlodipine is te verklaren door het directe ontspannende effect op de gladde spiercellen van de bloedvaten. Het precieze mechanisme van amlodipine waardoor angina pectoris wordt verlicht, is niet volledig bekend, maar amlodipine verlaagt de totale ischemische belasting door de volgende twee werkingen:

- 1) Amlodipine verwijdt de perifere arteriolen en vermindert daardoor de totale perifere weerstand (afterload) waar het hart tegenin moet pompen. Omdat de hartfrequentie stabiel blijft, vermindert deze verlaging van de belasting van het hart het energieverbruik en de zuurstofbehoefte van het myocard.
- 2) Het werkingsmechanisme van amlodipine omvat waarschijnlijk ook de dilatatie van de belangrijkste kransslagaders en coronaire arteriolen, zowel in normale als ischemische gebieden. Deze verwijding verhoogt de zuurstoflevering aan het myocard bij patiënten met spasmen van de kransslagaders (Prinzmetal-angina of variant angina).

Bij patiënten met hypertensie zorgt eenmaal daagse dosering voor een klinisch significante afname van de bloeddruk in zowel liggende als staande houding gedurende een periode van 24 uur. Vanwege de langzaam intredende werking is acute hypotensie niet kenmerkend voor toediening van amlodipine.

Bij patiënten met angina pectoris verhoogt amlodipine bij eenmaal daagse toediening de totale inspanningsduur, de tijd tot aanvang van angina pectoris en de tijd tot 1 mm ST-segmentdepressie en verlaagt amlodipine zowel de aanvalsfrequentie van angina pectoris als het gebruik van nitroglycerinetabletten.

Amlodipine is niet geassocieerd met negatieve metabole effecten of veranderingen in plasmalipiden en is geschikt voor gebruik bij patiënten met astma, diabetes en jicht.

Gebruik bij patiënten met coronaire hartziekte (CHZ)

De werkzaamheid van amlodipine bij het voorkomen van klinische voorvallen bij patiënten met coronaire hartziekte (CHZ) is onderzocht in een onafhankelijk, multi-center, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek onder 1997 patiënten: Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT). Van deze patiënten werden er 663 behandeld met 5-10 mg amlodipine, 673 patiënten werden behandeld met enalapril 10-20 mg en 655 met een placebo, naast standaardzorg met statines, bètablokkers, diuretica en aspirine, gedurende twee jaar. De belangrijkste resultaten op het gebied van werkzaamheid staan in Tabel 1 vermeld. De

Amlodipine Aurobindo 5 mg en 10 mg, tabletten	RVG 30075 en 30076	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr. 1901 Pag. 8 van 12

resultaten duiden erop dat behandeling met amlodipine gepaard ging met minder ziekenhuisopnamen wegens angina pectoris en revascularisatie procedures bij patiënten met CHZ.

Tabel 1: Incidentie van significante klinische resultaten in CAMELOT

Uitkomsten	<u>Aantal cardiovasculaire</u> <u>Incidenten (%)</u>		<u>Amlodipine vs Placebo</u>		
	Amlodipine	Placebo	Enalapril	Hazardratio (95% BI)	P-waarde
<u>Primair eindpunt</u>					
Negatieve cardio-vasculaire incidenten	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	,003
<u>Individuele componenten</u>					
Coronaire revascularisatie	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	,03
Ziekenhuisopname wegens agina	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	,002
Niet fataal MI	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	,37
Beroerte of TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	,15
Cardiovasculaire mortaliteit	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	,27
Ziekenhuisopnamen Wegens CHF	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	,46
Gereanimeerde hartstilstand	0	4 (0,6)	1 (0,1)	nvt	,04
Nieuwe perifere vaatziekte	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	,24

Afkortingen: CHF = congestief hartfalen; BI = betrouwbaarheidsinterval; MI = myocardinfarct; TIA = transiënte ischemische aanval

Gebruik bij patiënten met hartfalen

Uit hemodynamische studies en op inspanning gebaseerde gecontroleerde klinische onderzoeken onder patiënten met NYHA klasse II-IV hartfalen is gebleken dat amlodipine niet leidde tot klinische verslechtering zoals gemeten via inspanningstolerantie, linkerventrieklejectiefractie en klinische symptomen.

Uit een placebo gecontroleerd onderzoek (PRAISE) dat was opgezet om patiënten met NYHA klasse III-IV hartfalen - die digoxine, diuretica en ACE-remmers kregen - te evalueren, is gebleken dat amlodipine niet leidt tot een verhoging van het risico op mortaliteit of gecombineerde mortaliteit en morbiditeit bij hartfalen.

Bij een langdurig placebo gecontroleerd vervolgonderzoek (PRAISE-2) naar amlodipine bij patiënten met NYHA III en IV hartfalen zonder klinische symptomen of objectieve bevindingen die wezen op onderliggende ischemische ziekte had amlodipine geen effect op de totale cardiovasculaire mortaliteit. Deze patiënten werden behandeld met stabiele doses ACE-remmers, digitalis en diuretica. Bij dezelfde populatie werd amlodipine geassocieerd met meer meldingen van longoedeem.

Onderzoek naar behandeling ter preventie van hartaanval (Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ALLHAT)

Er is een gerandomiseerd, dubbelblind morbiditeits-mortaliteitsonderzoek met de naam Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) uitgevoerd om nieuwere geneesmiddelbehandelingen te vergelijken: amlodipine 2,5-10 mg/dag

Amlodipine Aurobindo 5 mg en 10 mg, tabletten	RVG 30075 en 30076	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr. 1901 Pag. 9 van 12

(calciumkanaalblokker) of lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-remmer) als eerstelijns therapieën versus het thiazidediureticum, chloortalidon 12,5-25 mg/dag bij lichte tot matige hypertensie.

In totaal werden 33.357 hypertensieve patiënten van 55 jaar of ouder gerandomiseerd en gedurende gemiddeld 4,9 jaar gevolgd. De patiënten hadden tenminste één additionele CHZ risicofactor, waaronder: eerder myocardinfarct of beroerte (> 6 maanden voorafgaand aan deelname) of gedocumenteerde andere atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen (algemeen 51,5%), type 2 diabetes (36,1%), HDL-C < 35 mg/dl (11,6%), linkerventrikel hypertrofie gediagnosticeerd door een elektrocardiogram of echografie (20,9%), actief roken (21,9%).

Het primaire eindpunt was een samenstelling van fatale CHZ of niet-fataal myocardinfarct. Er was geen significant verschil in het primaire eindpunt tussen de therapie gebaseerd op amlodipine of chloortalidon: RR 0,98, 95% BI [0,90-1,07] p=0,65. Bij de secundaire eindpunten was de incidentie van hartfalen (component van een samengesteld gecombineerd cardiovasculair eindpunt) significant hoger in de amlodipinegroep dan in de chloortalidongroep (10,2% vs 7,7%, RR 1,38, 95% BI [1,25-1,52] p<0,001). Er was echter geen significant verschil in mortaliteit door alle oorzaken tussen op amlodipine gebaseerde behandeling en op chloortalidon gebaseerde behandeling. RR 0,96, 95% BI [0,89-1,02] p=0,20.

Pediatrische patiënten (vanaf 6 jaar)

In een onderzoek met 268 kinderen van 6 tot 17 jaar met voornamelijk secundaire hypertensie bleek uit een vergelijking van een dosis van 2,5 mg en een dosis van 5 mg amlodipine met placebo dat beide doseringen de systolische bloeddruk significant verder verlaagden dan placebo. Het verschil tussen de twee doses was niet statistisch significant.

De langetermijneffecten van amlodipine op groei, puberteit en algemene ontwikkeling zijn niet bestudeerd. De langetermijn werkzaamheid van amlodipine op behandeling in de jeugd ter reductie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit op volwassen leeftijd is evenmin vastgesteld.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie, distributie, plasma-eiwitbinding:

Na orale toediening van therapeutische doses wordt amlodipine goed geabsorbeerd met maximale bloedwaarden tussen 6-12 uur na dosering. De absolute biologische beschikbaarheid is geschat op tussen de 64 en 80%. Het distributievolume van amlodipine is ongeveer 21 l/kg. Uit *in vitro*-studies blijkt dat ongeveer 97,5% van de circulerende amlodipine aan plasma-eiwitten gebonden is.

De biologische beschikbaarheid van amlodipine wordt niet beïnvloed door voedselinname.

Biotransformatie/eliminatie

De terminale plasma-eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 35 tot 50 uur en is consistent met eenmaal daagse dosering. Amlodipine wordt voor een groot deel door de lever gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten, waarbij 10% van de oorspronkelijke verbinding en 60% van de metabolieten via de urine wordt uitgescheiden.

Leverinsufficiëntie

Er zijn zeer beperkte klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot de toediening van amlodipine in patiënten met leverinsufficiëntie. Patiënten met een leverinsufficiëntie hebben een verlaagde klaring van amlodipine wat resulteert in een langere halfwaardetijd en een verhoogde AUC met ongeveer 40-60%.

Ouderen

Amlodipine Aurobindo 5 mg en 10 mg, tabletten	RVG 30075 en 30076	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr. 1901 Pag. 10 van 12

De benodigde tijd om maximale plasmaconcentraties van amlodipine te bereiken is bij oudere en jongere personen vergelijkbaar. Bij oudere patiënten neemt de amlodipineklaring vaak af, wat resulteert in toename van de AUC en de eliminatiehalfwaardetijd. Toenames van de AUC en eliminatiehalfwaardetijd bij patiënten met congestief hartfalen waren overeenkomstig de verwachting voor de bestudeerde patiënten leeftijdsgroep.

Pediatrische patiënten

Er is een farmacokinetisch populatieonderzoek uitgevoerd met 74 hypertensieve kinderen in de leeftijd van 1 tot 17 jaar (met 34 patiënten in de leeftijd van 6 tot 12 jaar en 28 patiënten in de leeftijd van 13 tot 17 jaar) die eenmaal of tweemaal daags een amlodipinedosis tussen de 1,25 en 20 mg kregen. Bij de kinderen van 6 tot 12 jaar en de adolescenten van 13 tot 17 jaar was de typische orale klaring respectievelijk 22,5 en 27,4 l/u bij jongens en respectievelijk 16,4 en 21,3 l/u bij meisjes. Er werd een grote interindividuele variabiliteit in blootstelling waargenomen. Er zijn beperkte gegevens gerapporteerd over kinderen jonger dan 6 jaar.

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

Reproductieve toxicologie

Uit reproductie onderzoeken bij ratten en muizen zijn bij doseringen van circa 50 keer de maximale aanbevolen dosering voor de mens op basis van mg/kg langere bevallingsduur, verlengde zwangerschapsduur en hogere jongensterfte gebleken.

Verminderde vruchtbaarheid

Er was geen sprake van een effect op de vruchtbaarheid van ratten die waren behandeld met amlodipine (mannetjes gedurende 64 dagen en vrouwtjes gedurende 14 dagen voorafgaand aan het paren) bij doses tot 10 mg amlodipine/kg/dag (ongeveer 8 keer* de maximale aanbevolen dosis bij de mens van 10 mg/dag op basis van mg/m²). In een ander onderzoek bij ratten, waarin mannelijke ratten gedurende 30 dagen werden behandeld met een dosis amlodipine besilaat die vergelijkbaar is met de dosis bij de mens op een mg/kg basis, werd een afname van het follikel-stimulerend hormoon en van testosteron in plasma gevonden en ook verlaging een van de spermadichtheid en van het aantal volledig ontwikkelde spermatiden en Sertoli-cellen.

Carcinogenese, mutagenese

Ratten en muizen die gedurende twee jaar werden behandeld met amlodipine in de voeding, met concentraties die waren berekend om dagelijkse doseringswaarden te bieden van 0,5, 1,25 en 2,5 mg/kg/dag vertoonden geen aanwijzingen van carcinogeniciteit. De hoogste dosis (voor muizen vergelijkbaar met, en voor ratten tweemaal* de maximale aanbevolen klinische dosis van 10 mg op basis van mg/m²) lag voor muizen, maar niet voor ratten, dicht bij de maximaal verdraagbare dosis.

Onderzoeken naar de mutageniciteit vertoonden noch op gen-, noch op chromosoomniveau geneesmiddel gerelateerde effecten.

*Op basis van een patiënt met een gewicht van 50 kg

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Watervrij calcium waterstoffosfaat
Natrium zetmeelglycolaat (type A)

Amlodipine Aurobindo 5 mg en 10 mg, tabletten	RVG 30075 en 30076	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr. 1901 Pag. 11 van 12

Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blister: 3 jaar

Flacon: 2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de originele verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/ PE/ PVDC – aluminium blister

HDPE flacon.

Verpakkingsgrootten:

- Blister: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100 en 200 tabletten.
- Flacon: 100, 200, 250.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzonderheden.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amlodipine Aurobindo 5 mg is in het register ingeschreven onder RVG 30075

Amlodipine Aurobindo 10 mg is in het register ingeschreven onder RVG 30076

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 januari 2004

Datum van hernieuwing van de vergunning: 30 juli 2008

Amlodipine Aurobindo 5 mg en 10 mg, tabletten	RVG 30075 en 30076	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr. 1901 Pag. 12 van 12

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1, 4.5, 4.6 en 4.8: 19 juli 2018.

Oude versie