

**AMLODIPINE (ALS BESILAAT) 5 MG PCH
AMLODIPINE (ALS BESILAAT) 10 MG PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 juni 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amlodipine (als besilaat) 5 mg PCH, tabletten
Amlodipine (als besilaat) 10 mg PCH, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Amlodipine (als besilaat) 5 mg PCH tabletten
Elke tablet bevat 5 mg amlodipine (als besilaat).
Amlodipine (als besilaat) 10 mg PCH tabletten
Elke tablet bevat 10 mg amlodipine (als besilaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Amlodipine (als besilaat) 5 mg PCH tabletten
Witte, ronde tabletten van 8 mm. De ene zijde is ietwat hol, bedrukt met "A5" en een breukstreep, de andere zijde is ietwat bol en effen.

Amlodipine (als besilaat) 10 mg PCH tabletten
Witte, ronde tabletten van 11 mm. De ene zijde is ietwat hol, bedrukt met "A10" en een breukstreep, de andere zijde is ietwat bol en effen.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypertensie.
Chronisch stabiele angina pectoris
Vasospastische (Prinzmetal's) angina pectoris.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
Volwassenen

**AMLODIPINE (ALS BESILAAT) 5 MG PCH
AMLODIPINE (ALS BESILAAT) 10 MG PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 juni 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 2

Voor de behandeling van zowel hypertensie als angina pectoris is de gebruikelijke aanvangsdosis eenmaal daags 5 mg amlodipine. Indien het gewenste therapeutische effect niet bereikt wordt binnen 2-4 weken, kan deze dosis worden verhoogd tot een maximum van 10 mg per dag (in één gift) afhankelijk van de individuele respons van de patiënt. Voor angina kan amlodipine worden gebruikt als monotherapie of in combinatie met geneesmiddelen tegen angina pectoris bij patiënten die lijden aan angina pectoris die refractair is voor nitraten en/of voor geschikte doses bètablokkers.

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

Speciale patiëntgroepen

Oudere patiënten

Amlodipine 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).

Patiënten met 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. In patiënten met ernstige leverinsufficiëntie dient amlodipine met de laagste dosering geïnitieerd te worden en vervolgens langzaam verhoogd te worden.

Patiënten met 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 met hypertensie van 6 tot 17 jaar oud

De aanbevolen antihypertensieve orale startdosis bij pediatrische patiënten van 6-17 jaar is 2,5 mg per dag, wat via titratie verhoogd kan worden naar 5 mg per dag als de bloeddruk na vier weken niet naar de gewenste norm is verlaagd.

Een dosering hoger dan 5 mg is niet onderzocht bij kinderen (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Kinderen jonger dan 6 jaar

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Tablet voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Amlodipine is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

**AMLODIPINE (ALS BESILAAT) 5 MG PCH
AMLODIPINE (ALS BESILAAT) 10 MG PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 juni 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 3

- overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere dihydropyridines of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- ernstige hypotensie
- shock, inclusief cardiogene shock
- obstructie in het bloedvat vanuit de linkerventrikel (bijvoorbeeld hooggradige aortastenose)
- hemodynamisch onstabiel 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

Patiënten met hartfalen dienen met voorzichtigheid te worden behandeld. In een lange termijn studie met patiënten die leden aan ernstig hartfalen (NYHA klasse III en IV) was het aantal gevallen van longoedeem hoger in de amlodipine behandelde groep dan in de placebogroep.

Dit duidde echter niet op een verergering van het hartfalen (zie rubriek 5.1). Calciumkanaalblokkers 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; doseringsadviezen zijn hierbij nog niet vastgesteld. Amlodipine dient derhalve 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 in patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Oudere patiënten

Bij ouderen dient verhoging van de dosering met voorzichtigheid te worden gedaan (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Patiënten met nierinsufficiëntie

Amlodipine kan gebruikt worden in de gebruikelijke dosering. Veranderingen in amlodipine plasmaconcentraties zijn niet gecorreleerd aan de mate van nierinsufficiëntie. Amlodipine is niet dialyseerbaar.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op amlodipine

CYP3A4-remmers

**AMLODIPINE (ALS BESILAAT) 5 MG PCH
AMLODIPINE (ALS BESILAAT) 10 MG PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 juni 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 4

Bij gelijktijdig gebruik van amlodipine met krachtige of matige CYP3A4-remmers (proteaseremmers, azole antischimmelmiddelen, macroliden zoals erytromycine 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.

Claritromycine is een remmer van CYP3A4. Er is een verhoogd risico op hypotensie bij patiënten die claritromycine gelijktijdig met amlodipine gebruiken. Nauwgezette controle van patiënten is aanbevolen wanneer amlodipine gelijktijdig wordt toegediend met claritromycine.

CYP3A4 inducerende stoffen

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

Het bloeddrukverlagende effect van amlodipine kan het bloeddrukverlagende effect versterken van andere antihypertensiva.

Tacrolimus

Bij gelijktijdige toediening met amlodipine is er een risico op verhoogde tacrolimusbloedspiegels, maar het farmacokinetische mechanisme van deze interactie is niet volledig duidelijk. Om toxiciteit van tacrolimus te voorkomen zijn bij toediening van amlodipine aan een patiënt die wordt behandeld met tacrolimus, controle van de tacrolimusbloedspiegel en aanpassing van de dosis tacrolimus geboden, waar nodig.

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.

**AMLODIPINE (ALS BESILAAT) 5 MG PCH
AMLODIPINE (ALS BESILAAT) 10 MG PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 juni 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 5

Ciclosporine

Bij gezonde vrijwilligers of bij andere populaties, met uitzondering van patiënten met een niertransplantaat, is geen onderzoek naar interacties 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

Gelijktijdige toediening van meerdere 10 mg doses amlodipine met 80 mg simvastatine resulteerde in een verhoging van de blootstelling aan simvastatine met 77% in vergelijking met simvastatine alleen. Beperk de simvastatine dosis tot 20 mg per dag bij patiënten die amlodipine gebruiken.

In klinische interactiestudies liet amlodipine geen effect zien op de farmacokinetiek van atorvastatine, digoxine, ethanol (alcohol) of warfarine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Over het gebruik van amlodipine tijdens de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens. In onderzoek bij dieren werd bij hoge doses reproductietoxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3). Gebruik tijdens de zwangerschap is alleen aanbevolen als er geen veiliger alternatief is en wanneer de aandoening een groter risico is voor moeder en foetus.

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. Het doorgaan/stoppen van borstvoeding geven of het doorgaan/stoppen met de amlodipinebehandeling dient te worden besloten nadat men het voordeel van borstvoeding voor het kind heeft afgewogen tegen het voordeel van de behandeling voor de moeder.

Vruchtbaarheid

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

Amlodipine heeft een geringe tot matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bij patiënten bij wie duizeligheid, hoofdpijn, moeheid of misselijkheid optreedt, kan het reactievermogen nadelig beïnvloed worden. Voorzichtigheid is geboden, vooral aan het begin van de

**AMLODIPINE (ALS BESILAAT) 5 MG PCH
AMLODIPINE (ALS BESILAAT) 10 MG PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 juni 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 6

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 gemeld bij behandeling met amlodipine, met de volgende frequenties:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Orgaansysteemklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer zelden	Leukopenie, trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Zeer zelden	Allergische reacties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer zelden	Hyperglykemie
Psychische stoornissen	Soms	Depressie, geïrriteerdheid (inclusief angst), insomnie
	Zelden	Verwardheid
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn (in het bijzonder in het begin van de behandeling)
	Soms	Tremor, dysgeusie, syncope, hypoesthesie, paresthesie
	Zeer zelden	Hypertonie, perifere neuropathie
	Niet bekend	Extrapiramidale stoornis
Oogaandoeningen	Vaak	Visusstoornissen (inclusief diplopie)
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Tinnitus
Hartaandoeningen	Vaak	Palpataties
	Soms	Aritmie (waaronder bradycardie, ventriculaire tachycardie en atriale

**AMLODIPINE (ALS BESILAAT) 5 MG PCH
AMLODIPINE (ALS BESILAAT) 10 MG PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 juni 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 7

		fibrillatie)
	Zeer zelden	Myocard infarct
Bloedvataandoeningen	Vaak	Blozen
	Soms	Hypotensie
	Zeer zelden	Vasculitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Dyspneu
	Soms	Hoest, rhinitis
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Buikpijn, misselijkheid, dyspepsie, veranderingen in de stoelgang (inclusief diarree en constipatie)
	Soms	Braken, droge mond
	Zeer zelden	Pancreatitis, gastritis, hyperplasie van het tandvlees
Lever- en galaandoeningen	Zeer zelden	Hepatitis, geelzucht, verhoging in leverenzymen*
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Alopecia, purpura, verkleuring van de huid, hyperhidrose, pruritus, uitslag, exantheem, urticaria
	Zeer zelden	Angio-oedeem, erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnsonsyndroom, Quincke's oedeem en fotosensitiviteit
	Niet bekend	Toxische epidermale necrolyse
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- en aandoeningen	Vaak	Zwelling van de enkels, spierkrampen
	Soms	Artralgie, myalgie, rugpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Micturitie stoornis, nocturia, verhoogde mictiefrequentie
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	Toename of afname van gewicht

* meestal met cholestatis

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.

**AMLODIPINE (ALS BESILAAT) 5 MG PCH
AMLODIPINE (ALS BESILAAT) 10 MG PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 juni 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 8

4.9 Overdosering

De ervaring met opzettelijke overdosering van amlodipine bij de mens is beperkt.

Symptomen

De beschikbare gegevens wijzen erop dat overdosering zou kunnen resulteren in excessieve perifere vasodilatatie en waarschijnlijk reflex tachycardie. Gemerkte en mogelijk verlengde systemische hypotensie tot aan en inclusief shock met fatale afloop zijn voorgekomen.

Niet-cardiogeen longoedeem is zelden gemeld als gevolg van een overdosis amlodipine die zich kan manifesteren met een vertraagde aanvang (24-48 uur na inname) en waarbij beademingsondersteuning nodig is. Vroegtijdige reanimatiemaatregelen (inclusief vochtophoping) om de perfusie en het hartminuutvolume op peil te houden, kunnen precipiterende factoren zijn.

Behandeling

Klinisch significante hypotensie door overdosering van amlodipine maakt actieve cardiovasculaire ondersteuning noodzakelijk, waaronder het frequent controleren van de hart- en ademhalingsfuncties, omhoog leggen van armen en benen en controle van het circulerend volume en de urineproductie.

Een vasoconstrictor kan helpen bij het herstellen van de vaattonus en de bloeddruk, indien er geen contra-indicatie tegen het gebruik hiervan bestaat. Intraveneuze toediening van calciumgluconaat kan van nut zijn voor het omkeren van de effecten van de blokkade van de calciumkanalen.

Maagspoeling kan in sommige gevallen van nut zijn. Toediening van actieve kool aan gezonde vrijwilligers binnen 2 uur na toediening van 10 mg amlodipine reduceerde de absorptiesnelheid van amlodipine.

Het is niet waarschijnlijk dat dialyse van nut is, omdat amlodipine voor een hoog percentage eiwitgebonden is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: calciumkanaalblockers, selectieve calciumkanaalblockers met voornamelijk vasculaire effecten, dihydropyridinederivaten, ATC-code: C08CA01.

Farmacodynamische effecten en werkingsmechanisme

Amlodipine is een calciumionantagonist (langzame kanaalblokker of calciumionantagonist) en remt de transmembranaire influx van calciumionen in gladde spiercellen van hart- en vaatweefsel. Het mechanisme van de antihypertensieve werking is te verklaren door het directe ontspannende effect op de gladde spiercellen van de slagaders.

**AMLODIPINE (ALS BESILAAT) 5 MG PCH
AMLODIPINE (ALS BESILAAT) 10 MG PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 juni 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 9

Het precieze mechanisme waardoor amlodipine angina pectoris verlicht is niet volledig bekend, maar amlodipine verlaagt de totale ischemische belasting. De volgende twee werkingen spelen een rol:

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).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Bij patiënten met hypertensie wordt met een eenmaal daagse dosis een klinisch significante vermindering van de bloeddruk zowel liggend als staand bereikt, die 24 uur aanhoudt. 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, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd 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 resultaten duiden erop dat behandeling met amlodipine gepaard ging met minder ziekenhuisopnamen wegens angina pectoris en revascularisatieprocedures bij patiënten met CHZ.

Tabel 1. Incidentie van significante klinische resultaten in CAMELOT

Uitkomsten	Aantal cardiovasculaire incidenten, aantal (%)			Amlodipine vs. Placebo	
	Amlodipine	Placebo	Enalapril	Hazardratio (95% BI)	P-waarde
<u>Primair eindpunt</u>					

**AMLODIPINE (ALS BESILAAT) 5 MG PCH
AMLODIPINE (ALS BESILAAT) 10 MG PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 juni 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 10

Negatieve cardiovasculaire incidenten	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<u>Individuele componenten</u>					
Coronaire revascularisatie	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Ziekenhuisopname wegens angina	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Niet-fataal MI	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Beroerte of TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Cardiovasculaire mortaliteit	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Ziekenhuisopname wegens CHF	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Gereanimeerde hartstilstand	0	4 (0,6)	1 (0,1)	n.v.t.	0,04
Nieuwe perifere vaatziekte	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; CHF = congestief hartfalen; MI = myocardinfarct; TIA = transiënte ischemische aanval; n.v.t. = niet van toepassing.

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 placebogecontroleerd 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 placebogecontroleerd 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 (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,

**AMLODIPINE (ALS BESILAAT) 5 MG PCH
AMLODIPINE (ALS BESILAAT) 10 MG PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 juni 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 11

waaronder: eerder myocardiinfarct 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 electrocardiogram of echografie (20,9%), actief roken (21,9%).

Het primaire eindpunt was een samenstelling van fatale CHZ of niet-fataal myocardiinfarct. 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.

Gebruik bij kinderen (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 langetermijnwerkzaamheid 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 en 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-

**AMLODIPINE (ALS BESILAAT) 5 MG PCH
AMLODIPINE (ALS BESILAAT) 10 MG PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 juni 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 12

60%.

Oudere patiënten

De tijd nodig om piek-plasmaconcentraties van amlodipine te bereiken is hetzelfde als bij jongere patiënten. De klaring kan afnemen, waardoor de "area under the curve" (AUC) en de terminale eliminatie-halfwaardetijd toenemen. Toename van de AUC en eliminatiehalfwaardetijd bij patiënten met congestief hartfalen zijn zoals verwacht voor deze patiëntengroep (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Een populatie farmacokinetiek studie is gedaan bij 74 hypertensieve kinderen van 12 maanden tot 17 jaar oud (met 34 patiënten in de leeftijd 6-12 jaar en 28 patiënten in de leeftijd van 13-17 jaar oud) die amlodipinedoses van 1,25 en 20 mg eenmaal of tweemaal daags kregen toegediend. Bij kinderen van 6-12 jaar oud en bij jongeren van 13-17 jaar oud was de typische orale klaring (CL/F) respectievelijk 22,5 en 27,4 L/uur bij mannen en respectievelijk 16,4 en 21,3 L/uur bij vrouwen. Grote variabiliteit in blootstelling tussen de individuen is waargenomen. Gegevens van kinderen jonger dan 6 jaar is beperkt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch 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 verlengde zwangerschapsduur, langere bevallingsduur 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 amlodipinebesilaat die vergelijkbaar is met de dosis bij de mens op een mg/kg basis, werd een afname van het follikelstimulerend 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 geneesmiddelgerelateerde effecten.

**AMLODIPINE (ALS BESILAAT) 5 MG PCH
AMLODIPINE (ALS BESILAAT) 10 MG PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 juni 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 13

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Calciumwaterstoffsfaat
Natrium zetmeelglycollaat (type A)
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakking - 5 jaar.
HDPE fles - 2 jaar.
HDPE flessen - houdbaarheid na eerste opening - 4 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies

1. Witte, ondoorzichtige PVC/PVdC-aluminium blisterverpakking in kartonnen doosjes.

Amlodipine (als besilaat) 5 mg PCH tabletten

Verpakkingsgrootten: 15, 20, 28, 30, 30 (3x10), 50, 56, 84, 90, 98, 100, 112, 120, 200, 250 en 300 (10x30) tabletten

Kalenderverpakkingen: 28 tabletten

Eenheidsafleververpakkingen: 50 tabletten

Amlodipine (als besilaat) 10 mg PCH tabletten

Verpakkingsgrootten: 14, 15, 20, 28, 30, 30 (3x10), 50, 56, 84, 90, 98, 100, 112, 120, 200 en 250 tabletten

Kalenderverpakkingen: 28 tabletten

Eenheidsafleververpakkingen: 50 tabletten

**AMLODIPINE (ALS BESILAAT) 5 MG PCH
AMLODIPINE (ALS BESILAAT) 10 MG PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 juni 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 14

2. HDPE fles met witte, ondoorzichtige, verzegelde PP draaidop
Witte ondoorzichtige polyethyleen tablettencontainer:

Amlodipine (als besilaat) 5 mg PCH tabletten

35 ml: 30, 98 en 100 tabletten/fles

75 ml: 200 en 250 tabletten/fles

Amlodipine (als besilaat) 10 mg PCH tabletten

35 ml: 30 tabletten/fles

75 ml: 98 en 100 tabletten/fles

150 ml: 200 en 250 tabletten/fles

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 101557, tabletten 5 mg

RVG 101560, tabletten 10 mg

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 januari 2009

Datum van laatste verlenging: 2 maart 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

**AMLODIPINE (ALS BESILAAT) 5 MG PCH
AMLODIPINE (ALS BESILAAT) 10 MG PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 27 juni 2022

Bladzijde : 15

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.9: 5 juli 2022

0622.28v.LD