

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Amlodipine (als besilaat) Accord 5 mg tabletten

Elke tablet bevat amlodipinebesilaat overeenkomend met 5 mg amlodipine.

Amlodipine (als besilaat) Accord 10 mg tabletten

Elke tablet bevat amlodipinebesilaat overeenkomend met 10 mg amlodipine.

Hulpstoffen:

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

5 mg: Witte tot vaalwitte, ronde, biconvexe tabletten van ongeveer 6,6 mm

10 mg: Witte tot vaalwitte, ronde, biconvexe tabletten van ongeveer 8,5 mm

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypertensie

Chronische stabiele angina pectoris

Vasospastische angina pectoris (Prinzmetal angina pectoris).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Voor zowel hypertensie als angina is de gebruikelijke aanvangsdosis 1 maal daags 5 mg amlodipine, te verhogen tot een maximumdosis van 10 mg, afhankelijk van de reactie van de individuele patiënt.

Amlodipine is bij hypertensieve patiënten gebruikt in combinatie met een thiazidediureticum, alfablokker, bètablokker of een angiotensin convertende enzyme inhibitor (ACE-remmer). Bij angina mag amlodipine 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.

Bij gelijktijdige toediening met thiazide diuretica, bètablokkers en ACE-remmers is het niet nodig om de dosis van Amlodipine (als besilaat) Accord aan te passen.

Speciale patiëntgroepen

Gebruik bij ouderen

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 en adolescenten van 6 tot 17 jaar met hypertensie

De aanbevolen orale dosering als antihypertensivum is voor pediatrische patiënten tussen 6-17 jaar 2,5 mg eenmaal daags als startdosering. Deze kan worden verhoogd tot 5 mg eenmaal daags wanneer de beoogde bloeddruk niet wordt bereikt na 4 weken.

Doses hoger dan 5 mg per dag zijn niet onderzocht bij pediatrische patiënten (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

Doses van 2,5 mg amlodipine zijn met dit product 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 dihydropyridinederivaten, amlodipine, of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- ernstige hypotensie
- shock (inclusief cardiogene shock)
- obstructie van het afvoergebied 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 een hypertensieve crisis is niet vastgesteld.

Patiënten met hartfalen

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

Calciumkanaalblokkers, waaronder amlodipine, dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met decompensatio cordis, omdat ze het risico op cardiovasculaire voorvallen en mortaliteit kunnen vergroten.

Patiënten met leverinsufficiëntie

De halfwaardetijd van amlodipine is verlengd en de AUC-waarden zijn hoger bij patiënten met een verminderde leverfunctie; er is geen dosisaanbeveling 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. Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie kan langzame dosistitratie en zorgvuldige bewaking vereist zijn.

Ouderen

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

Patiënten met nierinsufficiëntie

Bij deze patiënten kan amlodipine in normale doses worden gebruikt. Veranderingen in de plasmaconcentraties van amlodipine houden geen verband met 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:

Bij gelijktijdig gebruik van amlodipine met krachtige of matige CYP3A4-remmers (protease-remmers, azole antischimmelmiddelen, macroliden zoals erytromycine of claritromycine, verapamil of diltiazem) kan de blootstelling aan amlodipine significant verhogen en resulteren in 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-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).

Het gebruik van amlodipine samen met grapefruit of grapefruitsap wordt niet aanbevolen, omdat dit bij sommige patiënten de biologische beschikbaarheid kan verhogen, wat resulteert in versterkte bloeddrukverlagende effecten.

Dantroleen (infusie): Bij dieren werden na toediening van verapamil en intraveneus dantroleen lethaal ventrikelfibrilleren en cardiovasculaire collaps gezien in verband met hyperkaliëmie. Vanwege het risico op hyperkaliëmie wordt aanbevolen om de gelijktijdige toediening van calciumkanaalblockers zoals amlodipine bij patiënten die gevoelig zijn voor maligne hyperthermie en bij de behandeling van maligne hyperthermie te vermijden.

Effecten van amlodipine op andere geneesmiddelen

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

Tacrolimus

Bij gelijktijdige toediening met amlodipine is er risico op een verhoogde tacrolimus bloedspiegel, maar het farmacokinetische mechanisme van deze interactie is nog niet geheel begrepen. Teneinde toxiciteit van tacrolimus te vermijden, vereist de toediening van amlodipine bij een met tacrolimus behandelde patiënt dat de tacrolimus bloedspiegel en dosisaanpassing van tacrolimus zo nodig worden bewaakt.

Mechanistisch doel van rapamycin- (mTor)-remmers

mTOR-remmers zoals sirolimus, temsirolimus en everolimus zijn CYP3A-substraten. Amlodipine is een zwakke CYP3A-remmer. Amlodipine kan bij gelijktijdig gebruik met mTOR-remmers de blootstelling aan mTOR-remmers vergroten

Cyclosporine

Er zijn geen geneesmiddeleninteractiestudies verricht met cyclosporine en amlodipine bij gezonde vrijwilligers of andere populaties met uitzondering van niertransplantatiepatiënten, bij wie variabele dalconcentratietoenames (gemiddeld 0% - 40%) in cyclosporine werden waargenomen. Er moet worden overwogen het cyclosporine gehalte te bewaken bij met amlodipine behandelde niertransplantatiepatiënten, en de doses cyclosporine moeten zo nodig worden verminderd.

Simvastatine: Gelijktijdige toediening van meerdere doses van 10 mg amlodipine en 80 mg simvastatine resulteerde in een toename van 77% van de blootstelling aan simvastatine in vergelijking tot toediening van simvastatine alleen. Bij patiënten die amlodipine krijgen, moet de dosis simvastatine tot 20 mg per dag worden beperkt.

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 tijdens de 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 foetus 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%. Het effect van amlodipine bij zuigelingen is niet bekend.

Bij het besluit om de borstvoeding of de behandeling met amlodipine al dan niet voort te zetten, moet worden gedacht aan het belang van borstvoeding voor het kind en aan het belang van de amlodipinebehandeling voor de moeder.

Vruchtbaarheid

Bij sommige patiënten die behandeld werden met calciumkanaalblockers, zijn reversibele biochemische veranderingen in de koppen van spermatozoa gemeld. De klinische gegevens zijn ontoereikend om een uitspraak te kunnen doen over de potentiële effecten van amlodipine op de vruchtbaarheid. Bij één onderzoek werden effecten waargenomen op de vruchtbaarheid bij mannetjesratten (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Amlodipine kan een kleine of een matige invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

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 gemeld bij behandeling met amlodipine, met de volgende frequenties:

Zeer vaak: ($\geq 1/10$), Vaak: ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Soms: ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Zelden: ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), 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.

Systeem-/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
-----------------------	------------	--------------

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer zelden	Leukocytopenie, trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Zeer zelden	Allergische reacties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer zelden	Hyperglykemie
Psychische stoornissen	Soms	Depressie, stemmingswisselingen (waaronder angstgevoelens), insomnia
	Zelden	Verwardheid
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Somnolentie, duizeligheid, hoofdpijn (vooral aan het begin van de behandeling)
	Soms	Tremor, dysgeusie, syncope, hypoesthesie, paresthesie
	Zeer zelden	Hypertonie, perifere neuropathie
	Niet bekend	Extrapiramidale aandoening
Oogaandoeningen	Vaak	Visusstoornissen (waaronder diplopie)
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Tinnitus
Hartaandoeningen	Vaak	Palpitaties
	Soms	Aritmie (waaronder bradycardie, ventriculaire tachycardie en atriale fibrillatie)
	Zeer zelden	Myocardinfarct
Bloedvataandoeningen	Vaak	Overmatig blozen
	Soms	Hypotensie
	Zeer zelden	Vasculitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Dyspneu
	Soms	Hoesten, rhinitis
Maagdarmstelselaandoeningen	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, leverenzym verhoogd*
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Alopecie, purpura, huidverkleuring, hyperhidrose, pruritus, huiduitslag, exantheem, urticaria
	Zeer zelden	Angio-oedeem, erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom, Quincke-oedeem, fotosensitiviteit
	Niet bekend	Toxische epidermale necrolyse
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Enkelzwellings, spierkramp
	Soms	Artralgie, myalgie, rugpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Urinelozingsaandoening, nycturie, toegenomen urinelozingsfrequentie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Soms	Impotentie, gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornis- sen	Zeer vaak	Oedeem
	Vaak	Vermoeidheid, asthenie
	Soms	Pijn op de borst, pijn, malaise
Onderzoeken	Soms	Gewichtstoename, gewichtsafname

Meestal samenhangend met **cholestase.*

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 nationale meldsysteem op onderstaand adres.

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Bij mensen is de ervaring met bewuste overdosering beperkt.

Symptomen:

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

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:

Bij klinisch significante hypotensie door overdosering met amlodipine is actieve cardiovasculaire ondersteuning geboden, inclusief frequente controle van de hart- en ademhalingsfunctie, het omhoog 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. Intraveneuze toediening van calciumgluconaat kan zinvol zijn om de effecten van calciumkanaalblokkade terug te draaien.

Maagdarmspoeling kan in sommige gevallen helpen. Bij gezonde vrijwilligers bleek actieve kool tot 2 uur na toediening van 10 mg amlodipine de absorptiesnelheid van amlodipine te verminderen.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Calciumkanaalblockers, selectieve calciumkanaalblockers met voornamelijk vasculaire effecten..

ATC-code: C08CA01.

Amlodipine is een calciumion-influxremmer uit de dihydropyridinegroep (langzame kanaalblocker of calciumionantagonist) en remt de transmembrane influx van calciumionen naar de hartspier en gladde spiercellen.

Het mechanisme van de antihypertensieve werking van amlodipine is het gevolg van het direct relaxerend effect op de arteriële gladde spiercellen. Het precieze mechanisme waardoor amlodipine angina pectoris 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 een éénmalige dagelijkse dosis voor een klinisch significante verlaging 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 in verband gebracht met effecten op het metabolisme of veranderingen in plasmalipiden, en is geschikt voor gebruik door patiënten met astma, diabetes en jicht.

Gebruik bij patiënten met coronaire hartziekte (CAD)

De doeltreffendheid van amlodipine in het voorkomen van klinische voorvallen met coronaire hartziekte (CAD) is geëvalueerd 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, die allemaal de standaardbehandeling met statinen, bètablokkers, diuretica en aspirine kregen, werden er gedurende 2 jaar 663 behandeld met amlodipine 5-10 mg, 673 met enalapril 10-20 mg, en 655 met placebo. De belangrijkste resultaten worden weergegeven in Tabel 1. De resultaten geven aan dat de behandeling met amlodipine in verband werd

gebracht met minder ziekenhuisopnames voor angina en revascularisatieprocedures onder patiënten met CAD.

Tabel 1. Incidentie van significante klinische resultaten voor CAMELOT					
Percentage cardiovasculaire voorvallen					Amlodipine vs. placebo
Resultaten	Aantal (%)			Hazard Ratio (95% BI)	P-waarde
	Amlodipine	Placebo	Enalapril		
<u>Primair eindpunt</u>					
Cardiovasculaire voorvallen	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 voor angina	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
Herseninfarct of TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	.15
Cardiovasculair overlijden	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	.27
Ziekenhuisopname voor DC	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	.46
Gereanimeerd na hartstilstand	0	4 (0,6)	1 (0,1)	n.v.t.	.04
Nieuwe perifeer vasculaire aandoening	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	.24
Afkortingen: DC: decompensatio cordis, BI: betrouwbaarheidsinterval, MI: myocardinfarct, TIA: transient ischemic attack.					

Gebruik bij patiënten met hartfalen

Uit hemodynamische studies en op inspanning gebaseerde gecontroleerde klinische onderzoeken onder patiënten met NYHA klasse II-IV hartfalen werd aangetoond dat amlodipine geen klinische verslechtering veroorzaakte. Dit werd vastgesteld door middel van inspanningstolerantie, de linkerventrikel ejectiefractie en de klinische tekenen en symptomen.

In een placebogecontroleerde studie (PRAISE), opgezet om patiënten met NYHA-klasse III-IV hartfalen die behandeld werden met digoxine, diuretica en angiotensin-converting enzyme (ACE)-inhibitoren te evalueren, is aangetoond dat amlodipine niet leidde tot een toename van het risico op mortaliteit of gecombineerde mortaliteit en morbiditeit bij patiënten met hartfalen.

In een langetermijn, placebogecontroleerd vervolgonderzoek (PRAISE-2) naar amlodipine bij patiënten met NYHA-klasse III en IV hartfalen zonder klinische symptomen of objectieve bevindingen van een onderliggende ischemische ziekte, bij stabiele doses ACE-inhibitoren, digitalis en diuretica, had amlodipine geen effect op de totale of cardiovasculaire mortaliteit. Bij dezelfde populatie werd amlodipine in verband gebracht met toegenomen meldingen van longoedeem.

Onderzoek – Behandeling om hartaanval te voorkomen (ALLHAT)

Een gerandomiseerd, dubbelblind morbiditeits-mortaliteitsonderzoek, de Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) werd uitgevoerd om nieuwere behandelingsmethodes te vergelijken: amlodipine 2,5-10 mg/dag (calciumkanaalblokker) of lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-remmer) als eerstelijnsbehandelingen, in vergelijking tot thiazide diuretica, chloorthalidon 12,5-25 mg/dag bij milde tot matige hypertensie.

In totaal 33.357 hypertensieve patiënten van 55 jaar of ouder werden gerandomiseerd en gemiddeld 4,9 jaar lang gevolgd. De patiënten hadden nog minstens één bijkomende cardiovasculaire risicofactor, waaronder: vroeger myocardinfarct of herseninfarct (> 6 maanden voor de deelname aan de studie) of documentatie van andere altherosclerotische cardiovasculaire aandoening (51,5% in totaal), type-2 diabetes (36,1%), HDL-C < 35 mg/dl (11,6%), linkerventrikelhypertrofie vastgesteld d.m.v. een ECG of echocardiogram (20,9%), actief roken (21,9%).

Het primaire eindpunt was een combinatie van fataal coronair hartlijden en niet-fataal myocardinfarct. Er was geen significant verschil in het primaire eindpunt tussen de op amlodipine gebaseerde behandeling en de op chloorthalidon gebaseerde behandeling: RR 0,98 95% BI (0,90-1,07) $p=0,65$. Onder de secundaire eindpunten was de incidentie van hartfalen (onderdeel van een gecombineerd cardiovasculair eindpunt) significant hoger in de amlodipinegroep dan in de chloorthalidongroep (10,2% vs. 7,7%), RR 1,38, 95% BI [1,25-1,52] $p<0,001$. Er was echter geen significant verschil in de algehele mortaliteit tussen de op amlodipine gebaseerde behandeling en de op chloorthalidon 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, 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

De benodigde tijd om de maximale plasmaspiegels van amlodipine te bereiken is bij oudere en jongere patiënten vergelijkbaar. De amlodipineklaring is vaak iets afgenomen, waardoor bij oudere patiënten sprake is van een toegenomen oppervlakte onder de curve (AUC) en eliminatiehalfwaardetijd. De toename van AUC en eliminatiehalfwaardetijd bij patiënten met congestief hartfalen waren zoals was te verwachten voor deze leeftijdscategorie in dit onderzoek

Pediatrische populatie

Een farmacokinetisch populatieonderzoek is verricht onder 74 kinderen met hypertensie tussen 1 en 17 jaar oud (met 34 patiënten tussen de 6 en 12 jaar en 28 patiënten tussen de 13 en 17 jaar). Zij kregen tussen de 1,25 mg en 20 mg amlodipine, eenmaal of tweemaal daags gegeven. Bij kinderen tussen de 6 en 12 jaar en adolescenten tussen de 13 en 17 jaar was de orale klaring (CL/F) bij jongens gemiddeld respectievelijk 22,5 en 27,4 l/uur, en bij meisjes respectievelijk 16,4 en 21,3 l/uur. Er werd een grote interindividuele variatie in de blootstelling waargenomen. De beschikbare gegevens over kinderen jonger dan 6 jaar zijn beperkt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Reproductietoxiciteit

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/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 follikel-stimulerend hormoon en van testosteron in plasma gevonden en ook verlaging 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.

* Gebaseerd op een patiëntengewicht van 50 kg.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Natriumzetmeelglycollaat
Magnesiumstearaat
Dinatriumwaterstofcitraat
Crospovidon
Croscarmellose natrium

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakking: 3 jaar
Flessen: 2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in PVC/PVdC/aluminium blisterverpakkingen & HDPE flessen.

Verpakkingsgrootten:

Blisterverpakking:

5 mg – 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100 tabletten.

10mg – 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100 tabletten.

HDPE-fles: 250, 500 en 1000 tabletten (uitsluitend voor ziekenhuisgebruik en dosisverstrekking).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht,
Nederland

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

5 mg: RVG 109577
10 mg: RVG 109579

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 19/09/2008
Datum van de laatste verlenging: 10/10/2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.9: 6 juli 2022