

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amlober 5 mg tabletten
Amlober 10 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Amlober 5 mg tabletten:

Elke tablet bevat 6,94 mg amlodipinebesilaat overeenkomend met 5 mg amlodipine.

Amlober 10 mg tabletten:

Elke tablet bevat 13,88 mg amlodipinebesilaat overeenkomend met 10 mg amlodipine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

5 mg tabletten: witte, ronde, licht biconvexe tabletten met afgeronde kanten, met aan één zijde een breukstreep, met een diameter van 8 mm. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

10 mg tabletten: witte, ronde, licht biconvexe tabletten met afgeronde kanten, met een diameter van 10 mm.

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 zowel hypertensie als angina is de gebruikelijke aanvangsdosis eenmaal daags 5 mg amlodipine die. kan worden verhoogd tot een maximum van 10 mg per dag afhankelijk van de respons van de individuele patiënt.

Bij patiënten met hypertensie, wordt amlodipine gebruikt in combinatie met een thiazidediureticum, een alfablokker, een bètablokker, of een ACE-remmer. Bij patiënten met angina, kan amlodipine aangewend worden als monotherapie of in combinatie met andere anti-angina geneesmiddelen bij patiënten die ongevoelig zijn voor nitraten en/of een adequate dosering van bètablokkers. Er is geen dosisaanpassing vereist bij gelijktijdige toediening van thiazidediuretica, bètablokkers en ACE-remmers.

Bijzondere patiëntengroepen

Ouderen

Amlodipine in gelijke doses gebruikt bij oudere of jongere patiënten wordt even goed verdragen. Voor

ouderen worden normale doseringsschema's aanbevolen, al dient een verhoging van de dosering met voorzichtigheid plaats te vinden (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

Er is geen doseringsschema voor patiënten met een milde tot matige leverinsufficiëntie vastgesteld, daarom dient de dosering van amlodipine met voorzichtigheid te worden gekozen en dient gestart te worden met de laagste dosering binnen het doseringsinterval (zie rubriek 4.4 en 5.2).

De farmacokinetiek van amlodipine bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie is niet bestudeerd. Amlodipine dient te worden gestart bij de laagste dosis en dient langzaam getitreerd te worden bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen.

Nierinsufficiëntie

Veranderingen in amlodipine plasmaconcentraties correleren niet met de mate van een verminderde nierfunctie, hierdoor worden normale doses amlodipine aanbevolen. Amlodipine is niet dialyseerbaar.

Pediatrische patiënten

Kinderen en jongvolwassenen van 6 tot 17 jaar met hypertensie

De aanbevolen antihypertensieve orale dosis is voor kinderen 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. Er is bij kinderen geen onderzoek verricht met doseringen hoger dan 5 mg per dag (zie rubriek 5.1 en 5.2).

De dosering van 2,5 mg kan worden verkregen door Amlober 5 mg tabletten in gelijke helften te verdelen.

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:

- overgevoeligheid voor dihydropyridinederivaten, amlodipine of voor een 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

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). Calciumantagonisten, zoals amlodipine, moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met congestief hartfalen, aangezien deze het risico op toekomstige hart- en vaataandoeningen en mortaliteit kunnen verhogen.

Gebruik bij patiënten met een verminderde leverfunctie

De halfwaardetijd van amlodipine is verlengd en de AUC waarden zijn verhoogd bij patiënten met een verminderde leverfunctie; er is geen dosis aanbeveling vastgesteld. Amlodipine dient daarom gestart te

worden met de laagste dosering binnen het doseringsinterval en voorzichtigheid is geboden zowel bij de start als bij de verhoging van de dosering. Een langzame dosistitrering en nauwkeurige opvolging kan noodzakelijk zijn bij patiënten met een verminderde leverfunctie.

Gebruik bij ouderen

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

Gebruik bij nierfalen

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.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen in wezen "natriumvrij".

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op amlodipine

CYP3A4-remmers: Gelijktijdig gebruik van amlodipine met sterke of matige CYP3A4-remmers (proteaseremmers, azol-antimycotica, macroliden zoals erytromycine of claritromycine, verapamil of diltiazem) kunnen aanleiding geven tot een significantie toename van blootstelling aan amlodipine wat resulteert in een verhoogd risico op hypotensie. De klinische vertaling van deze farmacokinetische variaties kunnen meer uitgesproken zijn bij ouderen. Klinische opvolging en aanpassingen van de dosering kan noodzakelijk zijn.

CYP3A4-inductoren: bij gelijktijdige toediening van bekende inductoren van CYP3A4, kan de plasmaconcentratie van amlodipine variëren. Daarom moet de bloeddruk worden gecontroleerd en moet de dosering worden geregeld, zowel tijdens als na gelijktijdige medicatie, in het bijzonder met sterke CYP3A4-inductoren (bijvoorbeeld rifampicine, hypericum perforatum).

De toediening van amlodipine met grapefruit en grapefruitsap wordt niet aanbevolen aangezien de biologische beschikbaarheid bij sommige patiënten kan verhoogd zijn, resulterend in toegenomen bloeddrukverlagende effecten.

Dantroleen (infuus): bij dieren zijn letale ventriculaire fibrillatie en cardiovasculaire collaps waargenomen tezamen met hyperkaliëmie na het toedienen van verapamil en intraveneus dantroleen. Vanwege het risico op hyperkaliëmie, is het aanbevolen een gelijktijdige toediening van calciumantagonisten zoals amlodipine te vermijden bij patiënten die gevoelig zijn voor maligne hyperthermie en tijdens de behandeling van maligne hyperthermie.

Effecten van amlodipine op andere geneesmiddelen

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

Tacrolimus: er bestaat een risico op verhoogde tacrolimusspiegels in het bloed bij gelijktijdige toediening van amlodipine. Om toxiciteit van tacrolimus te vermijden, dienen bij een patiënt die met tacrolimus wordt behandeld, de tacrolimusspiegels in het bloed te worden gecontroleerd en dient de dosis tacrolimus indien nodig te worden aangepast.

Mechanistische 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.

Cyclosporine: er zijn geen geneesmiddeleninteractiestudies uitgevoerd met cyclosporine en amlodipine bij gezonde vrijwilligers en andere populaties met uitzondering van patiënten die een niertransplantatie ondergingen, waarin een stijging (gemiddeld 0% - 40%) van de variabele dalconcentratie van cyclosporine werd waargenomen. Monitoring van de cyclosporineconcentratie bij niertransplantatiepatiënten die amlodipine nemen, dient te worden overwogen. Indien nodig moet de dosis cyclosporine worden verminderd.

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

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 reproductiestudies bij dieren werd toxiciteit waargenomen bij hoge doseringen (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 de moedermelk. De proportie van de maternale dosis die de baby heeft gekregen, is geschat met een interkwartieltraject van 3-7%, met een maximum van 15%. Het effect van amlodipine op zuigelingen is onbekend. 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 een aantal patiënten die behandeld werden met calciumkanaalblockers zijn reversibele biochemische veranderingen in de kopjes van spermatozoa gemeld.. Er zijn onvoldoende klinische gegevens over het mogelijke effect van amlodipine op de vruchtbaarheid. In een studie bij ratten werden nadelige effecten vastgesteld op de mannelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

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

Amlober kan een kleine of 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, met name bij het begin van de behandeling.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gerapporteerde bijwerkingen tijdens een behandeling zijn slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn, hartkloppingen, opvliegers, buikpijn, misselijkheid, gezwollen enkels, oedeem en vermoeidheid.

Tabel lijst van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen en gemeld bij behandeling met amlodipine, waarbij de volgende frequenties gelden:

- zeer vaak ($\geq 1/10$)
- vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)
- soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)
- zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)
- zeer zelden ($< 1/10.000$)

Binnen iedere frequentiegroep worden 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	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
	Zeer zelden	Hypertonie, perifere neuropathie
	Niet bekend	Extrapiramidale stoornissen
Oogaandoeningen	Soms	Visusstoornissen (waaronder diplopie)
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Tinnitus
Hartaandoeningen	Vaak	Palpataties
	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
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Buikpijn, misselijkheid, dyspepsie, veranderingen in de stoelgang (waaronder diarree en constipatie)
	Soms	Braken, droge mond
	Zeer zelden	Pancreatitis, gastritis, gingivahyperplasie
Lever- en galaandoeningen	Zeer zelden	Hepatitis, geelzucht, leverenzymen verhoogd*
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Alopecie, purpura, huidverkleuring, hyperhidrose, pruritus, huiduitslag, exantheem
	Zeer zelden	Angio-oedeem, erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom, Quincke-oedeem, fotosensitiviteit
	Niet bekend	Toxische epidermale necrolyse
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Enkelzwellling, spierkrampen
	Soms	Artralgie, myalgie, rugpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Urinelozingsaandoening, nycturie, toegenomen urinelozingsfrequentie

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 overeenkomend met cholestasis

Uitzonderlijke gevallen van het extrapiramidaal syndroom zijn gemeld.

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

Bij mensen is de ervaring met bewuste overdosering beperkt.

Symptomen

De beschikbare gegevens wijzen erop dat hoge overdosering kan leiden tot excessieve perifere vasodilatatie en mogelijk tot reflex tachycardie. Er is melding gemaakt van uitgesproken en waarschijnlijk verlengde systemische hypotensie, tot en met 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 vochttopping) 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

Werkingsmechanisme

Amlodipine is een remmer van de influx van calciumionen en behoort tot de dihydropyridinegroep (trage kanaalblokker of calciumionantagonist) en remt de transmembrane influx van calciumionen in

de hartspier en de gladde spieren van de bloedvaten.

Farmacodynamische effecten

Het mechanisme van de antihypertensieve werking van amlodipine is te verklaren door het directe ontspannende effect op de gladde spiercellen van de bloedvaten. Het mechanisme waardoor amlodipine angina pectoris verlicht is niet volledig bekend maar amlodipine vermindert 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. Aangezien de hartslag stabiel blijft vermindert deze verlaging van de belasting van het hart het energiegebruik en ook de zuurstofbehoefte van het myocard.
2. Waarschijnlijk spelen de dilatatie van de grote coronaire vaten en de coronaire arteriolen, zowel in de normale als ischemische gebieden, een rol bij de werking van amlodipine. Deze dilatatie verhoogt de toevoer van zuurstof in de hartspier bij patiënten met Prinzmetal's angina aanval. Bij patiënten met hypertensie wordt met een eenmaal daagse toediening een klinisch significante vermindering van de bloeddruk (in zowel liggende als staande positie) bereikt, die 24 uur aanhoudt. Door de trage aanvang de activiteit, is een acute hypotensie geen kenmerk voor het toedienen van amlodipine.

Bij patiënten met angina pectoris verhoogt amlodipine bij eenmaaldaagse toediening de totale inspanningsduur, de tijd tot het optreden van angina en de tijd tot 1 mm ST segment depressie en verlaagt zowel de frequentie van aanvallen van angina als het gebruik van nitroglycerine tabletten.

Amlodipine is niet geassocieerd aan enig negatief metabool effect of verandering in plasmalipiden en is geschikt voor gebruik bij patiënten met astma, diabetes en jicht.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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 klinische resultaten voor CAMELOT

Resultaten	Aantal cardiovasculaire voorvallen, N (%)			Amlodipine vs placebo	
	Amlodipine	Placebo	Enalapril	Risico ratio (95% CI)	p-waarde
<u>Primair eindpunt</u>				0,69	
Cardiovasculaire bijwerkingen	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	(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
Hospitalisatie 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

Beroerte 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
Hospitalisatie door CHF	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	.46
Reanimatie hartstilstand	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	.04
Nieuwe aanvang perifeer vasculaire aandoeningen	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	.24

Afkortingen: CHF: congestief hartfalen, CI: betrouwbaarheidsinterval, MI: myocardinfarct, TIA: Transient Ischaemic Attack

Gebruik bij patiënten met hartfalen:

Amlodipine leidt niet tot een klinische verslechtering bij patiënten met hartfalen van NYHA-klasse II-IV in hemodynamische onderzoeken en gecontroleerde klinische studies naar inspanningscapaciteit. Dit werd vastgesteld op basis van het inspanningsvermogen, de linkerventrieklejectiefractie en klinische symptomen.

Een placebogecontroleerd onderzoek (PRAISE) naar hartfalen bij patiënten met NYHA-klasse III-IV die digoxine, diuretica en angiotensin-converting enzyme (ACE)-remmers kregen, heeft 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 follow-up-onderzoek (PRAISE-2) bleek amlodipine geen effect te hebben op de totale of cardiovasculaire mortaliteit bij patiënten met hartfalen van NYHA-klasse III en IV zonder klinische symptomen of objectieve waarnemingen van een onderliggende ischemische ziekte en bij stabiele doses ACE-remmers, digitalis en diuretica. Bij deze zelfde populatie werd amlodipine in verband gebracht met toegenomen meldingen van longoedeem.

Behandeling om een hartaanval te voorkomen (ALLHAT)

Een gerandomiseerde dubbelblind morbiditeit-mortaliteit studie, Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) genoemd, werd uitgevoerd om nieuwe medicamenteuze behandelingen te vergelijken: amlodipine 2,5-10 mg/dag (calciumantagonist) of lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-remmer) als eerste lijntherapie ten opzichte van thiazidediuretica, chloortalidon 12,5-25 mg/dag bij milde tot matige hypertensie.

Een totaal van 33357 patiënten met hypertensie van 55 jaar of ouder werden gerandomiseerd en gevolgd gedurende een gemiddelde van 4,9 jaar. Deze patiënten hadden minstens één additionele risicofactor voor coronaire hartziekte, waaronder een vorig myocardinfarct of beroerte (>6 maanden voorafgaand aan opname in de studie) of gedocumenteerde andere atherosclerotische CVD (totaal 51,5%), diabetes type-2 (36,1%), HDL-C 35 mg/dL (11,6 %), linker ventrikel hypertrofie gediagnoseerd door electrocardiogram of echocardiografie (20,9%), roken (21,9%).

Het primaire eindpunt was een samengesteld coronaire hartziekte of een niet-fataal myocardinfarct. Er was geen significant verschil in primaire eindpunt tussen de therapie gebaseerd op amlodipine of chloortalidon: RR 0,98, 95% CI (0,90-1,07) p=0,65. Onder de secundaire eindpunten was de incidentie voor hartfalen (bestanddeel van een samengesteld gecombineerd eindpunt) significant hoger in de amlodipine groep in vergelijking met de chloortalidon groep 10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95% CI (1,25-1,52) p<0,001). Er was echter geen significant verschil in all-cause mortaliteit tussen de therapie gebaseerd op amlodipine of chloortalidon: RR 0,96, 95% CI (0,89-1,02), p=0,2.

Pediatrische patiënten (6 jaar of ouder)

In een studie met 268 kinderen tussen 6-17 jaar met overwegend secundaire hypertensie, bleek uit vergelijking van 2,5 mg en 5,0 mg doses amlodipine met placebo, dat beide doses de systolische bloeddruk significant meer verlaagden dan placebo. Het verschil tussen de twee doses was niet

statistisch significant.

De effecten op lange termijn van amlodipine op groei, puberteit en algehele ontwikkeling zijn niet onderzocht. Tevens is er niets vastgesteld over de werkzaamheid op lange termijn van amlodipine bij behandeling in de jeugd ter vermindering van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit in de volwassen leeftijd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie, distributie, plasma-eiwitbinding

Amlodipine wordt na orale toediening van therapeutische doses goed opgenomen met maximale plasmaspiegels die 6 tot 12 uur na toediening bereikt worden. De absolute biologische beschikbaarheid wordt geschat tussen 64 en 80%. Het distributievolume is ongeveer 21 l/kg. In vitro studies hebben aangetoond dat ongeveer 97,5% van het circulerend amlodipine is gebonden aan plasma-eiwitten.

De biologische beschikbaarheid wordt niet beïnvloed door voedselinname.

Biotransformatie/eliminatie

De plasma-eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 35 tot 50 uur en komt overeen met een éénmaal daagse dosering. Amlodipine wordt door de lever voor een groot deel gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten waarvan ongeveer 10% in onveranderde vorm en 60% van de metabolieten via de urine wordt uitgescheiden.

Leverinsufficiëntie

Er zijn zeer beperkte klinische gegevens beschikbaar omtrent de toediening van amlodipine bij patiënten met een gestoorde leverfunctie. Patiënten met leverinsufficiëntie vertonen een verminderde klaring van amlodipine wat resulteert in een langere halfwaardetijd en een toename van de AUC met ongeveer 40-60%.

Ouderen

De benodigde tijd om piekplasmaconcentraties amlodipine te bereiken is vergelijkbaar met die bij jongere patiënten. De amlodipineklaring is over het algemeen iets afgenomen, waardoor bij ouderen sprake is van een toegenomen oppervlakte onder de curve (AUC) en eliminatiehalfwaardetijd. Bij patiënten met congestief hartfalen waren de toenames van AUC en eliminatiehalfwaardetijd zoals verwacht voor deze leeftijdscategorie in dit onderzoek.

Pediatrische patiënten

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose (E460)
Voorverstijseld maïszetmeel
Natriumzetmeelglycollaat (type A)
Colloidaal watervrij siliciumdioxide (E551)
Magnesiumstearaat (E470b)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking (OPA/Al/PVC//Al): 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 112, 120, 200, 250 tabletten, in een doos.

Eenheidsdosis blisterverpakking (OPA/Al/PVC//Al): 100 x 1 EAV tablet, in een doos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijderen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenië

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

Amlober 5 mg tabletten	RVG 31466
Amlober 10 mg tabletten	RVG 31467

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 december 2005
Datum van laatste verlenging: 21 februari 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.9: 4 augustus 2022.