

**AMLODIPINE (ALS BESILAAAT) RATIOPHARM 5 MG
AMLODIPINE (ALS BESILAAAT) RATIOPHARM 10 MG
tabletten**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 27 juni 2022

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amlodipine (als besilaat) ratiopharm 5 mg, tabletten.

Amlodipine (als besilaat) ratiopharm 10 mg, tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Amlodipine ratiopharm 5 mg tabletten

Elke tablet bevat 5 mg amlodipine (als besilaat).

Amlodipine ratiopharm 10 mg tabletten

Elke tablet bevat 10 mg amlodipine (als besilaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Amlodipine ratiopharm 5 mg tabletten

Witte, ronde tablet. Eén zijde is licht hol met een breukgleuf, met inscriptie "A5". De andere zijde is licht bol en effen.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Amlodipine ratiopharm 10 mg tabletten

Witte, ronde tablet. Eén zijde is licht hol met een breukgleuf, met inscriptie "A10". De andere zijde is licht bol en effen.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypertensie

Chronische stabiele angina pectoris

Vasospastische (Prinzmetal-) angina

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 27 juni 2022

Bladzijde : 2

Volwassenen

Voor de behandeling van zowel hypertensie als angina pectoris is de gebruikelijke aanvangsdosis eenmaal 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 convertend enzyme inhibitor (ACE-remmer).

Bij angina kan 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.

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

Speciale patiëntgroepen

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).

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.

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 pediatrische patiënten (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Kinderen onder de 6 jaar

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Tablet voor orale toediening.

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

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 27 juni 2022

Bladzijde : 3

4.3 Contra-indicaties

Amlodipine is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere dihydropyridinederivaten 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.

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

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. Langzame dosisverhoging en nauwlettende controle kunnen nodig zijn in patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Ouderen

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

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.

Hulpstof

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

AMLODIPINE (ALS BESILAAT) RATIOPHARM 5 MG
AMLODIPINE (ALS BESILAAT) RATIOPHARM 10 MG
tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 27 juni 2022

Bladzijde : 4

Effecten van andere geneesmiddelen op amlodipine

CYP3A4-remmers

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 met amlodipine krijgen. Nauwkeurige observatie van patiënten wordt 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

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

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

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

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 27 juni 2022

Bladzijde : 5

mTOR-remmers verhogen.

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 doses 10 mg amlodipine met 80 mg simvastatine resulteerde in een verhoogde simvastatine blootstelling van 77% in vergelijking met enkel simvastatine. Bij patiënten die amlodipine gebruiken moet de simvastatine dosering gelimiteerd worden aan 20 mg per dag.

Bij klinische interactiestudies bleek amlodipine geen invloed te hebben op de farmacokinetiek van atorvastatine, digoxine, ethanol (alcohol) 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 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%. 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 de 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 calciumkanaalblockers 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 kan de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen licht tot matig

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

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 juni 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 6

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 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.

Systeem/Orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer zelden	Leucocytopenie, trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Zeer zelden	Allergische reacties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer zelden	Hyperglykemie
Psychische stoornissen	Soms	Depressie, stemmingwisselingen (waaronder angstgevoelens), insomnia
	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 aandoening
Oogaandoeningen	Vaak	Visusstoornissen (waaronder diplopie)
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Tinnitus
Hartaandoeningen	Vaak	Palpaties
	Soms	Aritmie (waaronder bradycardie, ventriculaire tachycardie en atriale fibrillatie)
	Zeer zelden	Myocardinfarct
Bloedvataandoeningen	Vaak	Overmatig blozen
	Soms	Hypotensie

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

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 27 juni 2022

Bladzijde : 7

	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, gingiva-hyperplasie
Lever- en galaandoeningen	Zeer zelden	Hepatitis, geelzucht, leverenzymen verhoogd*
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Alopecia, 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 bindweefsel-aandoeningen	Vaak	Enkelzwellings, spierkramp
	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 samenhangend met cholestase

Melden 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 reflex tachycardie. Er is melding gemaakt van uitgesproken en waarschijnlijk

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

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 27 juni 2022

Bladzijde : 8

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 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.

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 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 verwijdert de perifere arteriolen en vermindert daardoor de 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).

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

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 27 juni 2022

Bladzijde : 9

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.

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>					
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 =

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

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 27 juni 2022

Bladzijde : 10

transiënte ischemische aanval; n.v.t. = niet van toepassing

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 of 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 eerstelijnstherapieën 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 electrocardiogram 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.

AMLODIPINE (ALS BESILAAT) RATIOPHARM 5 MG
AMLODIPINE (ALS BESILAAT) RATIOPHARM 10 MG
tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 27 juni 2022

Bladzijde : 11

Kinderen (vanaf 6 jaar)

In een onderzoek met 268 kinderen van 6 tot 17 jaar met voornamelijk secundaire hypertensie, bleek uit vergelijking van een dosis van 2,5 mg en een dosis van 5,0 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 bij de behandeling in de jeugd ter reductie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit op volwassen leeftijd is evenmin vastgesteld.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie/distributie en 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 64-80%. 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 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 patiëntenleeftijdsgroep.

Pediatrische patiënten

Er is een farmacokinetisch populatieonderzoek uitgevoerd met 74 hypertensieve kinderen in de leeftijd van 1 maand 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 amlodipine tussen 1,25 mg en 20 mg eenmaal of tweemaal daags kregen. Bij de kinderen van 6 tot 12 jaar en de pubers van 13 tot 17 jaar was de typische orale klaring (CL/F) 22,5

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

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 27 juni 2022

Bladzijde : 12

respectievelijk 27,4 l/u bij jongens en 16,4 respectievelijk 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 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.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose (E460)
Calciumwaterstoffosfaat (E341)
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Magnesiumstearaat (E470b)

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

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 27 juni 2022

Bladzijde : 13

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

PVC/PVDC/Aluminium blisterverpakking
5 jaar

HDPE fles
2 jaar
Houdbaarheid na openen: 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

PVC/PVDC/Al blisters
HDPE fles

Amlodipine ratiopharm is verpakt in blisterverpakkingen à 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 200 en 250 tabletten, in HDPE flessen à 100 en 250 tabletten en in eenheidsafleververpakkingen à 30 (30x1), 50 (50x1) en 100 (100x1) tabletten.

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

Ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Duitsland

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

**AMLODIPINE (ALS BESILAAAT) RATIOPHARM 5 MG
AMLODIPINE (ALS BESILAAAT) RATIOPHARM 10 MG
tabletten**

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 27 juni 2022

Bladzijde : 14

RVG 31805, tabletten 5 mg
RVG 31806, tabletten 10 mg

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 december 2005
Datum van laatste verlenging: 22 december 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.9: 30 juni 2022

0622.17v.LD