

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Amlodipine (als besilaat) Sandoz 5 mg:
Elke tablet bevat 5 mg amlodipine (als besilaat)

Amlodipine (als besilaat) Sandoz 10 mg
Elke tablet bevat 10 mg amlodipine (als besilaat)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

5 mg tabletten:

Witte tot nagenoeg witte, langwerpige tablet met schuin aflopende randen met een breukstreep aan 1 zijde en inscriptie "5" aan de andere zijde.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

10 mg tabletten:

Witte tot nagenoeg witte, langwerpige tablet met schuin aflopende randen met een breukstreep aan 1 zijde en inscriptie "10" aan de andere zijde.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypertensie
Chronisch stabiele angina pectoris
Vasospastische (Prinzmetal-) angina

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

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

Amlodipine is bij hypertensieve patiënten gebruikt in combinatie met een thiazidediureticum, alfablokker, bètablokker of een angiotensin convertend enzym 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.

Pediatische patiënten

Kinderen en adolescenten van 6 tot 17 jaar met hypertensie

De aanbevolen orale dosering als antihypertensivum 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 rubrieken 5.1 en 5.2).

Kinderen onder de 6 jaar

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

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).

Nierinsufficiëntie

Veranderingen in de plasmaconcentraties van amlodipine houden geen verband met de mate van nierinsufficiëntie, daarom wordt de normale dosering aanbevolen. Amlodipine is niet dialyseerbaar.

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.

Wijze van toediening

Tabletten voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Amlodipine is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor dihydropyridine-derivaten, amlodipine of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- ernstige hypotensie
- shock (waaronder cardiogene shock)
- obstructie van het uitstroomkanaal van het linker ventrikel (bijv. vergevorderde 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 zijn niet vastgesteld.

Patiënten met hartfalen

Patiënten met hartfalen dienen met voorzichtigheid behandeld te worden.

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 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.

Amlodipine (als besilaat) Sandoz 5 mg en 10 mg tabletten bevatten natrium.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet d.w.z. 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, met als gevolg een verhoogd risico op hypotensie. De klinische vertaling van deze farmacokinetische fluctuaties kan sterker zijn bij ouderen. Klinische bewaking en dosisaanpassing kunnen dus nodig zijn.

CYP3A4-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 (inфуus): 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 werking van andere geneesmiddelen met antihypertensieve eigenschappen.

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

Mechanistisch doel van rapamycine (mTOR) remmers

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

Ciclosporine: Bij gezonde vrijwilligers of bij andere populaties, met uitzondering van patiënten met een niertransplantaat, is geen onderzoek naar 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 vermindert.

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.

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 tijdens de 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 op zuigelingen is onbekend. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt dan wel mag worden voortgezet of dat de behandeling met amlodipine moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van amlodipine-therapie voor de moeder in overweging moeten 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 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, 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, 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 ($< 1/10.000$), niet bekend (*frequentie 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 (in het bijzonder bij 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)
Oor- en evenwichtsorgaanaandoeningen	Soms	Tinnitus
Hartaandoeningen	Vaak	Palpitaties
	Soms	Aritmie (waaronder bradycardie, ventriculaire tachycardie en atriumfibrillatie)
	Zeer zelden	Myocardinfarct
Bloedvataandoeningen	Vaak	Overmatig blozen
	Soms	Hypotensie
	Zeer zelden	Vasculitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Dyspneu
	Soms	Hoesten, rhinitis
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Abdominale pijn, nausea, 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	Alopecie, purpura, huidontkleuring, hyperhidrose, pruritus, rash, exantheem, urticaria
	Zeer zelden	Angio-oedeem, erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnsonsyndroom, Quincke's oedeem, fotosensitiviteit
	Niet bekend	Toxische epidermale necrolyse
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Vaak	Enkelzwellling, spierkramp
	Soms	Artralgie, myalgie, rugpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Urinelozingsaandoening, nycturie, toegenomen 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	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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Bij mensen is de ervaring met opzettelijke overdosering beperkt.

Symptomen:

De beschikbare gegevens wijzen erop dat substantiële overdosering kan leiden tot excessieve 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 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, waaronder 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 calciumantagonisme terug te draaien.

Maagspoeling 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 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 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 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 ookde dilatatie van de belangrijkste kransslagaders en de coronaire arteriolen, zowel in normale als in ischemische gebieden. Deze dilatatie vergroot de zuurstoflevering aan het myocard bij patiënten met spasmen van de kransslagaders (Prinzmetal-angina of variant angina).

Bij patiënten met hypertensie wordt met een eenmaal daagse toediening 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 verhoogt amlodipine bij eenmaal daagse toediening de totale inspanningsduur, de tijd tot aanvang van een angina-aanval, de tijd verlopend vóór het optreden van een depressie van het ST-interval van 1 mm en verlaagt amlodipine zowel de frequentie van de aanvallen als het gebruik van nitroglycerine tabletten.

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

Gebruik bij patiënten met coronaire hartziekte (CHZ)

De werkzaamheid van amlodipine bij het voorkomen van klinische voorvallen bij patiënten met coronaire hartziekte (CHZ) is onderzocht in een onafhankelijk, multi center, gerandomiseerd, dubbelblind, 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 acetylsalicylzuur, 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	Hazard Ratio (95% BI)	P waarde
Primair eindpunt:					
Negatieve cardiovasculaire incidenten	110 (16.6)	151 (23.1)	136 (20.2)	0.69 (0.54-0.88)	.003
Individuele Componenten					
Coronaire revascularisatie	78 (11.8)	103 (15.7)	95 (14.1)	0.73 (0.54-0.98)	.03
Ziekenhuisopname	51 (7.7)	84 (12.8)	86 (12.8)	0.58 (0.41-0.82)	.002

wegens angina					
Niet-fataal MI	14 (2.1)	19 (2.9)	11 (1.6)	0.73 (0.37-1.46)	.37
Beroerte of TIA	6 (0.9)	12 (1.8)	8 (1.2)	0.50 (0.19-1.32)	.15
Cardiovasculaire dood	5 (0.8)	2 (0.3)	5 (0.7)	2.46 (0.48-12.7)	.27
Ziekenhuisopname wegens CHF	3 (0.5)	5 (0.8)	4 (0.6)	0.59 (0.14-2.47)	.46
Gereanimeerde hartstilstand	0	4 (0.6)	1 (0.1)	n.v.t.	.04
Nieuwe perifere vaatziekte	5 (0.8)	2 (0.3)	8 (1.2)	2.6 (0.50-13.4)	.24

Afkortingen: CHF, congestief hart falen; BI, betrouwbaarheidsinterval; MI, myocard infarct; TIA, transiënte ischemische aanval; n.v.t., niet van toepassing

Gebruik bij patiënten met hartfalen:

In hemodynamische studies en gecontroleerde klinische inspanningsstudies bij patiënten met NYHA klasse II-IV hartfalen is aangetoond dat amlodipine niet leidde tot klinische verslechtering, gemeten aan de inspanningstolerantie, de linkerventrieklejectiefractione en de klinische symptomatologie.

In een placebogecontroleerd onderzoek (PRAISE), opgezet ter evaluatie van patiënten met NYHA klasse III-IV hartfalen die met digoxine, diuretica en ACE-remmers behandeld werden, is aangetoond dat amlodipine niet leidde tot een verhoging van het overlijdensrisico of van gecombineerd mortaliteit- en morbiditeit bij hartfalen.

In een placebogecontroleerd langetermijnvervolgonderzoek (PRAISE 2) van amlodipine bij patiënten met NYHA klasse III-IV hartfalen zonder klinische symptomen of objectieve bevindingen die op een onderliggende ischemische aandoening duiden, en die stabiele doses ACE-remmers, digitalis en diuretica kregen, had amlodipine geen effect op de totale of cardiovasculaire mortaliteit. Bij deze zelfde populatie werd amlodipine in verband gebracht met toegenomen 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, 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

Gebruik bij kinderen (vanaf 6 jaar)

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

Amlodipine wordt na orale toediening van therapeutische doses goed geabsorbeerd, met maximale bloedwaardes tussen 6-12 uur na dosering. De absolute biologische beschikbaarheid is geschat op tussen de 64 en 80%.

De biologische beschikbaarheid van amlodipine wordt niet beïnvloed door voedselinname.

Distributie

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.

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.

Pediatrische populatie

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.

Ouderen

De tijd om piek-plasmaconcentraties van 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 AUC en eliminatiehalfwaardetijd. Bij patiënten met congestief hartfalen was de toename van AUC en eliminatiehalfwaardetijd zoals verwacht voor de bestudeerde leeftijdscategorie in dit onderzoek.

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%.

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

Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Watervrij calciumwaterstoffsfaat
Microkristallijne cellulose
Magnesiumstearaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bliester:

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

HDPE container:

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in Alu/PVC-bliester of in Alu/OPA/Alu/PVC-bliester in een doosje of in een HDPE-container met een schroefdop (met verzegeling).

Verpakkingsgrootten:

Bliester (Alu/PVC)/bliester (Alu/OPA/Alu/PVC):

10, 14, 20, 28, 30, 50, 50x1, 60, 100 en 120 tabletten.

HDPE container:

20, 30, 50, 60, 90, 100, 105, 120, 200 en 250 tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere

Nederland

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

RVG 34063
RVG 34065

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 maart 2007
Datum van verlenging van de vergunning: 20 februari 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2024