

1.3.1.1 SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amlodipine DOC Generici 5 mg, tabletten
Amlodipine DOC Generici 10 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Amlodipine DOC Generici 5 mg, tablet:
Iedere tablet bevat 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat).

Amlodipine DOC Generici 10 mg, tablet:
Iedere tablet bevat 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat).

Hulpstof met bekend effect:

Amlodipine DOC Generici 5 mg, tablet:
Iedere tablet bevat 60 mg lactosemonohydraat.

Amlodipine DOC Generici 10 mg, tablet:
Iedere tablet bevat 120 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

5 mg tablet: witte tot bijna witte, ronde tabletten met de inscriptie "APO" aan de ene zijde en "AML" met daaronder "5" aan de andere zijde.

10 mg tablet: witte tot bijna witte, ronde tabletten met de inscriptie "APO" aan de ene zijde en "AML" met daaronder "10" aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Hypertensie.
- Chronische stabiele angina pectoris
- Vasospastische (Prinzmetal) angina

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Bij volwassenen

Voor de behandeling van zowel hypertensie als angina pectoris is de normale begin dosis 5 mg Amlodipine DOC Generici eenmaal per dag. Indien het gewenste therapeutische effect niet kan worden bereikt binnen 2-4 weken, kan de dosis worden verhoogd tot maximaal 10 mg per dag (in één gift) afhankelijk van de individuele reactie van de patiënt.

Bij patiënten met hypertensie wordt amlodipine gebruikt in combinatie met een thiazide diureticum, alfa blokker, bèta blokker of ACE-remmer.

Voor angina, kan amlodipine worden gebruikt als monotherapie of in combinatie met andere anti-angineuze geneesmiddelen voor patiënten met angina pectoris die niet reageren op nitraten en/of adequate doses van betablokkers.

Bij gelijktijdige toediening van amlodipine met thiazidediuretica, bètablokkers en ACE remmers is geen dosisaanpassing van amlodipine noodzakelijk

Speciale patiëntgroepen

Ouderen

Amlodipine wordt bij ouderen en jongeren die dezelfde dosering krijgen, even goed verdragen. Voor ouderen wordt een normale dosisregime aanbevolen, maar verhoging van de dosering moet met zorg worden uitgevoerd (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Bij patiënten met leverinsufficiëntie

Voor patiënten met een milde of matige leverinsufficiëntie werd geen doseringsregime vastgesteld, daarom dient amlodipine met voorzichtigheid te worden toegediend en dient er met een lage dosering te worden begonnen (zie rubrieken 4.4, en 5.2).

De farmacokinetiek van amlodipine is niet bestudeerd in patiënten met ernstige leverbeschadigingen. Amlodipine moet bij patiënten met ernstige leverbeschadigingen, met de laagst mogelijke dosering worden gestart en langzaam worden getitreerd.

Bij patiënten met nierinsufficiëntie

Veranderingen in de amlodipine plasma concentraties zijn niet gecorreleerd aan de mate van nierbeschadiging, daarom wordt een normale dosering aangeraden. Amlodipine is niet dialyseerbaar.

Pediatrische patiënten

Kinderen en jongvolwassenen 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, opgetitreerd tot 5 mg eenmaal daags als de beoogde bloeddruk na 4 weken niet is bereikt. Doses hoger dan 5 mg per dag zijn niet bestudeerd bij pediatrische patiënten (zie rubriek 5.1 en rubriek 5.2). De dosis van 2,5 mg kan niet met Amlodipine DOC Generici 5 mg tabletten worden verkregen, omdat die tabletten niet zodanig zijn geproduceerd dat ze in twee gelijke helften kunnen worden gebroken.

Kinderen jonger dan 6 jaar

Er zijn geen gegevens bekend.

Wijze van toediening

Tablet voor orale toediening.

4.3 Contra-indicaties

Amlodipine is gecontraïndiceerd bij patiënten met:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere dihydropyridinederivaten of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- 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 in hypertensieve crisis is niet vastgesteld.

Patiënten met hartfalen

Patiënten met hartfalen dienen met voorzichtigheid te worden behandeld.

In een langetermijn, placebo-gecontroleerde studie bij patiënten die aan ernstig hartfalen (NYHA klasse III en IV) leden, was de gerapporteerde incidentie van longoedeem hoger bij de patiënten behandeld met amlodipine dan bij de patiënten van de placebogroep (zie rubriek 5.1).

Calciumkanaalblockers, inclusief amlodipine, moeten met voorzichtigheid worden gebruikt in patiënten met congestief hartfalen, omdat ze het risico op toekomstige cardiovasculaire gebeurtenissen en mortaliteit kunnen doen toenemen.

Patiënten met verminderde leverfunctie

De halfwaardetijd van amlodipine is verlengd en AUC waarden zijn hoger bij patiënten met een verminderde leverfunctie; aanbevelingen met betrekking tot de dosering zijn nog niet vastgesteld. Daarom moet amlodipine worden geïnitieerd met een lage dosering en met voorzichtigheid worden toegediend aan deze patiënten, zowel bij initiële toediening en bij het verhogen van de dosering. Langzame dosistitratie en zorgvuldige monitoring kan nodig zijn bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie.

Ouderen

Bij ouderen dient men voorzichtig te zijn met een dosisverhoging (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Bij patiënten met nierfalen mag het normale doseerregime worden aangehouden. Verandering in de amlodipine plasmaconcentraties zijn niet gecorreleerd met de mate van nierfalen.

Amlodipine is niet dialyseerbaar.

Dit product bevat lactose. Patiënten met de zeldzame erfelijke afwijkingen galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose-malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op amlodipine

CYP3A4 inhibitoren:

Gelijktijdig gebruik van amlodipine met sterke of middelmatig sterke CYP3A4 remmers (protease remmers, azole antischimmelmiddelen, macroliden zoals erythromycine of clarithomycine, verapamil of diltiazem) kunnen een significante toename in blootstelling aan amlodipine veroorzaken. De klinische relevantie van deze farmacokinetische variaties kan sterker zijn in ouderen. Klinische monitoring en dosisaanpassingen kunnen 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 een grapefruit of grapefruitsap wordt niet geadviseerd, omdat bij sommige patiënten de biologische beschikbaarheid hierdoor kan toenemen, resulterend in toegenomen bloeddrukverlagende effecten.

Dantroleen (infusie):

In dieren werden dodelijke ventriculaire fibrillaties en cardiovasculaire collaps waargenomen, geassocieerd met hyperkaliëmie, na toediening van verapamil en intraveneus dantroleen.

Vanwege het risico op hyperkaliëmie wordt aangeraden de co-administratie van calcium kanaalblockers zoals amlodipine, te vermijden in patiënten die gevoelig zijn voor kwaadaardige hyperthermie en in het management van kwaadaardige hyperthermie.

Effecten van amlodipine op andere geneesmiddelen

Het bloeddrukverlagende effect van amlodipine komt bovenop het bloeddrukverlagende effect van andere antihypertensiva.

Tacrolimus

Bij gelijktijdige toediening met amlodipine is er een risico op verhoogde tacrolimusbloedspiegels,. 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.

Clarithromycine

Clarithromycine is een remmer van CYP3A4. Er bestaat een verhoogd risico op hypotensie bij patiënten die clarithromycine met amlodipine krijgen. Nauwgezette observatie van de patiënten wordt aanbevolen indien amlodipine gelijktijdig wordt toegediend met clarithromycine.

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

In klinische interactiestudies had amlodipine geen effect op de farmacokinetiek van atorvastatine, digoxine, warfarine of ciclosporine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van het gebruik van amlodipine tijdens de zwangerschap is niet vastgesteld.

In dierstudies werd bij hoge doseringen reproductieve toxiciteit gezien (zie rubriek 5.3)

Gebruik tijdens de zwangerschap is alleen aanbevolen wanneer geen veiliger alternatief voorhanden is en wanneer het ziektebeeld zelf meer gevaar voor moeder en foetus oplevert.

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. Een besluit over het voortzetten/stoppen van borstvoeding of het voortzetten/stoppen van amlodipine –gebruik moet worden gemaakt met oog voor de voordelen van borstvoeding voor het kind en de voordelen van amlodipine-gebruik door de moeder.

Vruchtbaarheid

Reversibele biochemische veranderingen in het hoofd van spermatozoa zijn gerapporteerd bij sommige patiënten die calciumkanaalblockers gebruiken. Er zijn onvoldoende klinische data om het potentiële effect van amlodipine op de vruchtbaarheid te beschrijven. In één studie op ratten, zijn negatieve effecten gevonden op de mannelijke vruchtbaarheid (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 op het vermogen om machines te bedienen.

Als patiënten amlodipine gebruiken en ze hebben last hebben van duizeligheid, hoofdpijn, vermoeidheid of misselijkheid, kan het reactievermogen verminderd zijn. Voorzichtigheid wordt aanbevolen, speciaal in het begin van de behandeling.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gerapporteerde bijwerkingen tijdens behandeling zijn somnolentie, duizeligheid, hoofdpijn, palpaties, flushing, abdominale pijn, misselijkheid, opgezwollen enkels, oedeem en moeheid.

Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn voorgekomen en zijn -met de volgende frequenties- gerapporteerd tijdens behandeling met amlodipine:

Zeer vaak	≥ 1/10
Vaak	≥ 1/100 tot < 1/10
Soms	≥ 1/1.000 tot < 1/100
Zelden	≥ 1/10.000 tot < 1/1.000
Zeer zelden	≤ 1/10.000

Binnen elke frequentie groep, zijn de bijwerkingen genoemde in afnemende volgorde van ernst.

Orgaan Klasse	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Zeer zelden	Leukocytopenie, thrombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Zeer zelden	Allergische reacties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer zelden	Hyperglycaemie
Psychische stoornissen	Soms	Slaapstoornissen, stemmingswisselingen (inclusief angst), depressie
	Zelden	Verwardheid
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn (in het bijzonder aan het begin van de behandeling)
	Soms	Tremor, dysgeusie, syncope, hypoesthesie, paresthesiën
	Zeer zelden	Hypertonie, perifere neuropathie
	Niet bekend	Extrapiramidale aandoening
Oogaandoeningen	Vaak	Visusstoornissen (inclusief diplopie)
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Tinnitus
Hartaandoeningen	Vaak	Palpaties
	Soms	Aritmie (waaronder bradycardie, ventriculaire tachycardie en atriale fibrillatie)
	Zeer zelden	Myocard infarct
Bloedvataandoeningen	Vaak	Flush
	Soms	Hypotensie
	Zeer zelden	Vasculitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Dyspnoea
	Soms	Hoest, rhinitis
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Buikpijn, misselijkheid, dyspepsie, veranderde stoelgang (inclusief diarree en constipatie),
	Soms	Overgeven, droge mond
	Zeer zelden	Pancreatitis, gastritis, tandvleeshyperplasie
Lever- en galaandoeningen	Zeer zelden	Hepatitis, geelzucht, verhoogde leverenzymwaarden *
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Alopecia, purpura, verkleuring van de huid, hyperhidrose, pruritus, huiduitslag, exantheem, urticaria
	Zeer zelden	Angioedeem, erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson syndroom, Quincke oedeem, fotosensitiviteit
	Niet bekend	Toxische epidermale necrolyse

Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en botaandoeningen	Vaak	Oedeem rond de enkels, spierkramp
	Soms	Arthralgie, myalgie, rugpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Mictie stoornis, nycturie, verhoogde mictiefrequentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Soms	Impotentie, gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer Vaak	Oedeem
	Vaak	Asthenie, vermoeidheid
	Soms	Pijn op de borst, asthenie, pijn, malaise
Onderzoeken	Soms	Toename van gewicht, afname van gewicht

* het meest vergelijkbaar 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:

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Ten aanzien van de mens is beperkte ervaring met opzettelijke overdosering van amlodipine.

Symptomen:

De beschikbare gegevens suggereren dat een grote overdosering kan resulteren in excessieve perifere vasodilatatie en waarschijnlijk in reflextachycardie. Uitgesproken en waarschijnlijk langdurige systemische hypotensie leidend tot shock met fatale afloop, zijn gerapporteerd.

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 vochttophopping) om de perfusie en het hartminuutvolume op peil te houden, kunnen precipiterende factoren zijn

Behandeling:

Klinisch significante hypotensie als gevolg van een overdosis amlodipine vereist een actieve cardiovasculaire ondersteuning waaronder het frequent controleren van de hart- en ademhalingsfunctie, het hoger leggen van extremiteiten en bewaking van de vochtbalans en de urineproductie.

Een vaatvernauwer kan van nut zijn om de vaattonus en bloeddruk te herstellen, op voorwaarde dat het gebruik ervan niet gecontraïndiceerd is. Het intraveneus toedienen van calciumgluconaat kan nuttig zijn om de effecten van de calciumkanaalblokkering om te keren.

Maagdarmspoelen kan in sommige gevallen nuttig zijn. Bij gezonde vrijwilligers werd aangetoond dat het gebruik van actieve kool tot 2 uur na toediening van amlodipine 10 mg de mate van absorptiesnelheid van amlodipine vermindert.

Aangezien amlodipine in sterke mate eiwitgebonden is, zal dialyse waarschijnlijk weinig nut hebben.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Calciumkanaalblokkers, selectieve calciumkanaalblokkers met voornamelijk vasculaire effecten

ATC-code: C08C A01

Amlodipine is een calciumion-influxremmer van de dihydropyridine groep (langzame kanaalblokkers of calciumionantagonisten), het remt de influx van Ca-ionen naar de hart- en gladde spiercellen.

Het mechanisme van de antihypertensieve werking is het gevolg van het direct relaxerend effect op de arteriële gladde spiercellen. Het precieze mechanisme waardoor amlodipine angina pectoris verlicht, werd niet helemaal omschreven, maar de twee volgende werkingsmechanismen spelen een rol:

1. Amlodipine verwijdt de perifere arteriolen en vermindert daardoor de perifere weerstand (afterload) die de hartarbeid tegenwerkt. Deze vermindering van de hartbelasting verlaagt het energieverbruik alsook de zuurstofbehoefte van het myocard.
2. De verwijding van de belangrijkste kransslagaders en coronaire bloedvaten speelt waarschijnlijk ook een rol in het werkingsmechanisme van amlodipine. Deze verwijding verhoogt de zuurstoftoevoer van de myocardspier bij patiënten met Prinzmetal angina pectoris.

Bij patiënten met hypertensie zorgt een eenmalige dagelijkse dosis voor een klinisch significante verlaging van de bloeddruk (zowel in liggende als in staande houding), die gedurende 24 uur aanhoudt. Vanwege de langzaam intredende werking is acute hypertensie geen indicatie voor amlodipine toediening

Bij patiënten met angina pectoris verhoogt een eenmalige dagelijkse toediening van amlodipine de totale inspanningstijd, de tijd vóór het optreden van een angina aanval en de tijd die verloopt vóór het optreden van een ST-segmentdepressie van 1 mm. Amlodipine vermindert zowel de angina aanvalsfrequentie als het gebruik van nitroglycerine tabletten.

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

Gebruik bij patiënten met ziekten van de hart arterie (coronary artery disease, CAD)

De effectiviteit van amlodipine in het voorkómen van klinische gebeurtenissen bij patiënten met CAD, is geëvalueerd in een onafhankelijke, multi center, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo gecontroleerde studie van 1997 patiënten; Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT).

Van deze patiënten werden er 663 behandeld met amlodipine 5-10 mg; 673 patiënten werden behandeld met enalapril 10-20 mg en 655 patiënten werden met een placebo behandeld, als toevoeging aan de standaard behandeling van statines, beta blokkers en aspirine, gedurende 2 jaar.

De belangrijkste resultaten zijn gepresenteerd in Tabel 1. De resultaten geven aan dat amlodipine behandeling is geassocieerd met minder ziekenhuis opnames voor angina en revascularisatie behandelingen in patiënten met CAD.

Tabel 1. Incidentie van significante klinische uitkomsten van CAMELOT

Uitkomst	Verhouding van Cardiovasculaire gebeurtenissen			Amlopidine vs. Placebo	
	Amlopidine	Placebo	Enalapril	Betrouwbaarheidsinterval (95% BI)	P waarde
Primaire Eindpunt					
Adverse cardiovasculaire events	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
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
Cardiovasculaire dood	5 (0.8)	2 (0.3)	5 (0.7)	2.46 (0.48-12.7)	.27
Hospitalisatie voor 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)	nvt	.04
Nieuw begonnen perifere vasculaire ziekte	5 (0.8)	2 (0.3)	8 (1.2)	2.6 (0.50-13.4)	.24

Afkortingen: CHF, congestief hartfalen; BI, betrouwbaarheidsinterval; MI, myocardinfarct; TIA, transient ischemic attack.

Gebruik bij patiënten met hartfalen

In hemodynamische studies en in -op inspanningsonderzoek gebaseerde- klinische studies bij patiënten met NYHA klasse II-IV hartfalen, is aangetoond dat amlodipine niet leidde tot klinische verslechtering, gemeten door middel van de inspanningstolerantie, linkerventrikel ejectiefractie en klinische symptomatologie.

In een placebogecontroleerd onderzoek (PRAISE), opgezet om patiënten met NYHA klasse III-IV hartfalen - die met digoxine, diuretica en angiotensine- convertering enzyme (ACE)-remmers behandeld werden - te evalueren, is aangetoond dat amlodipine niet leidde tot een verhoging van het overlijdensrisico of van een gecombineerd mortaliteits- en morbiditeitsrisico bij patiënten met hartfalen.

In een lange termijn, placebo gecontroleerd vervolgonderzoek (PRAISE 2) naar amlodipine bij patiënten met hartfalen klasse III-IV zonder klinische symptomen of objectieve bevindingen, die een onderliggende ischemische oorzaak suggereerden, op stabiele doses van ACE-remmers, digitalis en diuretica, had amlodipine geen effect op de totale cardiovasculaire mortaliteit.

In dezelfde populatie werd amlodipine in verband gebracht met toegenomen meldingen van longoedeem, ondanks dat er geen significante verandering in de incidentie van verslechterend hartfalen ten opzichte van placebo werd gezien.

Behandeling ter voorkoming van een hartaanval (ALLHAT)

Een gerandomiseerde dubbelblinde morbiditeits/mortaliteits studie genaamd 'Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) is uitgevoerd om nieuwere geneesmiddeltherapieën met elkaar te vergelijken: amlodipine 2,5-10 mg/dag (calciumkanaalblokker) of lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-remmer) als eerste-lijns therapieën in vergelijking met een thiazide diureticum, chloorthalidon 12,5 – 25 mg/dag in milde tot matige hypertensie.

Een totaal van 33,357 hypertensieve patiënten van 55 jaar of ouder werden gerandomiseerd en gevolgd voor gemiddeld 4,9 jaar.

De patiënten hadden tenminste één additionele risicofactor voor een CHD (congestieve hart ziekte), inclusief: eerder doorgemaakt myocardinfarct of hartaanval (meer dan 6 maanden vóór deelname aan de studie) of documentatie van andere atherosclerotische CHD (totaal 51.5%), type II diabetes (36.1%), HDL-C <35 mg/dL (11.6%), linker ventrikel hypertrofie gediagnostiseerd met een EEG of ECG (20.9%), roken van sigaretten (21.9%).

Het primaire eindpunt was een samenstelling van fataal CHD of een niet-fataal myocardinfarct.

Er was geen significant verschil in het primaire eindpunt tussen op amlodipine-gebaseerde therapie en op chloortalidon-gebaseerde therapie: 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 amlodipine groep dan in de chloortalidon groep. (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 welke oorzaak dan ook) tussen op amlodipine-gebaseerde therapie en op chloortalidon-gebaseerde therapie RR0.96 95% BI [0.89-1.02] p=0.20.

Gebruik bij kinderen (van 6 jaar en ouder)

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 doses de systolische bloeddruk significant verder verlaagden dan placebo. Het verschil tussen de twee doses was niet statistisch significant.

De langetermijneffecten van amlodipine op groei, puberteit en algemene ontwikkeling zijn niet bestudeerd. De langetermijnwerkzaamheid van amlodipine op behandeling in de jeugd ter reductie

van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit op volwassen leeftijd is evenmin vastgesteld.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie, plasmaproteïnebinding

Na orale toediening van therapeutische doses, wordt amlodipine goed geabsorbeerd met maximale plasmawaarden tussen 6-12 uur na inname.

De absolute biologische beschikbaarheid van het onveranderd bestanddeel wordt geschat op 64-80%. Het distributievolume bedraagt ongeveer 21 l/kg. *In vitro* studies hebben aangetoond dat ongeveer 97.5% van het circulerende amlodipine is gebonden aan plasma-eiwitten.

De biologische beschikbaarheid van amlodipine wordt niet beïnvloed door de gelijktijdige inname van voedsel.

Biotransformatie en eliminatie

De plasma-eliminatiehalfwaardetijd varieert van 35 tot 50 uur en is consistent met eenmaal daagse dosering.

Amlodipine wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten. Ongeveer 60% van de toegediende dosis wordt via de urine uitgescheiden, waarvan ongeveer 10% wordt uitgescheiden in de vorm van onveranderd amlodipine.

Leverinsufficiëntie

Er zijn zeer weinig klinische data beschikbaar over amlodipine gebruik in patiënten met leverinsufficiëntie. Patiënten met leverinsufficiëntie hebben een verminderde clearance van amlodipine resulterend in een verlengde halfwaardetijd en een toename van AUC van ongeveer 40-60%.

Ouderen

De tijd nodig om de maximale plasmaspiegels te bereiken is even lang bij oudere als bij jongere patiënten. In oudere patiënten neigt de klaring van amlodipine af te nemen, resulterend in toename van de AUC en eliminatie halfwaardetijd. Toename in de AUC en eliminatie halfwaardetijd in patiënten met congestief hartfalen, waren zoals verwacht voor deze leeftijdsgroep (zie sectie 4.4; bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik)

Pediatrische populatie

Er is een farmacokinetisch populatieonderzoek uitgevoerd met 74 hypertensieve kinderen in de leeftijd van 1 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 22,5 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

Reproductiviteitsstudies bij ratten en muizen toonden een verlengde zwangerschapsduur, verlengde duur van het werpen en een afgenomen pup overleving aan, bij doseringen van ongeveer 50 keer groter dan de maximale aanbevolen dosering voor mensen, in mg/kg.

Aantasting van de vruchtbaarheid

Er is geen effect gezien op de vruchtbaarheid bij ratten, behandeld met amlodipine (mannetjes 64 dagen, en vrouwtjes 14 dagen voorafgaand aan de bevruchting). Met doses tot 10 mg/kg/dag (8 maal* de maximale aanbevolen dosering voor mensen van 10 mg in mg/m²).

In een andere studie gedaan bij mannelijke ratten, behandeld met amlodipine beslaat gedurende 30 dagen, in een dosering vergelijkbaar met de menselijke dosering in mg/kg, werden afgenomen hoeveelheden van het plasma follikel stimulerend hormoon en testosteron gevonden, en afname in de dichtheid van het sperma en in het aantal volwassen spermatiden en Sertolicellen.

Carcinogenese, mutagenese

Ratten en muizen, behandeld met amlodipine in het dieet, gedurende 2 jaar, in concentraties die een dagelijkse dosering van 0.5, 1.25 en 2.5 mg/kg/dag gaven, vertoonden geen carcinogeniteit. De hoogste dosering (voor muizen gelijk aan, en voor ratten 2 maal* de maximale aanbevolen klinische dosering van 10 mg in mg/m²) was dichtbij de maximaal tolereerbare dosering voor muizen, maar niet voor ratten.

Mutageniteitsstudies gaven geen geneesmiddel-gerelateerde effecten te zien op de gen- of chromosoom- waarden.

* gebaseerd op een patiënt met een gewicht van 50 kilo.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

De Amlodipine DOC Generici tabletten bevatten de volgende hulpstoffen: microkristallijne cellulose (E460), lactosemonohydraat, maïszetmeel en magnesiumstearaat (E470B).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking, ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Amlodipine DOC Generici 5 mg, tabletten worden geleverd in Aluminium/PVC/PVDC doordrukstrips met 28 of 30 tabletten.

Amlodipine DOC Generici 10 mg, tabletten worden geleverd in Aluminium/PVC/PVDC doordrukstrips met 14 of 30 tabletten.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

DOC Generici S.r.l.
Via Turati 40
20121 Milaan
Italië

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

Amlodipine DOC Generici 5 mg, tabletten is in het register ingeschreven onder RVG 34592
Amlodipine DOC Generici 10 mg, tabletten is in het register ingeschreven onder RVG 34593

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 augustus 2007.

Laatste hernieuwing van de vergunning: 1 december 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.9: 20 juni 2022