

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amlodipine Teva 5 mg tabletten
Amlodipine Teva 10 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Amlodipine Teva 5 mg tabletten

Elke tablet bevat 5 mg amlodipine (als besilaat).

Amlodipine Teva 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 Teva 5 mg tabletten

Witte, ronde tabletten met een diameter van 8 mm. De ene zijde is licht concaaf, met de inscriptie "A5" en met een breukstreep. De andere zijde is licht convex en effen.
De tabletten kunnen verdeeld worden in gelijke doses.

Amlodipine Teva 10 mg tabletten

Witte, ronde tabletten, met een diameter van 11 mm. De ene zijde is licht concaaf, met de inscriptie "A10", en met een breukstreep. De andere zijde is licht convex en effen.
De tabletten kunnen verdeeld worden in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Essentiële hypertensie.
Chronisch stabiele
Vasospastische (Prinzmetal) angina pectoris.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Voor de behandeling van zowel hypertensie als angina pectoris is de gebruikelijke aanvangsdosis 1 maal daags 5 mg. Indien het gewenste therapeutische effect niet bereikt wordt binnen 2-4 weken, kan deze dosis worden verhoogd tot een maximum van 10 mg per dag (in één gift) afhankelijk van de reactie van de patiënt. Amlodipine kan gebruikt worden als monotherapie of in combinatie met andere

geneesmiddelen tegen angina pectoris bij patiënten met angina pectoris die refractair is tegen nitraten en/of adequate dosissen van bètablokkers.

Er is geen dosisaanpassing van amlodipine vereist bij gelijktijdige toediening van thiazide diuretica, bètablokkers en angiotensineconversie-enzymremmers.

Speciale populaties

Oudere patiënten

Amlodipine wordt even goed verdragen indien het in dezelfde dosissen wordt gebruikt bij oudere of jongere patiënten. De normale doseringsschema's worden aanbevolen voor ouderen, maar voorzichtigheid is geboden bij dosisverhogingen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Patiënten met leverinsufficiëntie

Er werden geen doseringsaanbevelingen bepaald voor patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie; bijgevolg moet de keuze van de dosis voorzichtig gebeuren en de behandeling moet gestart worden aan de ondergrens van het doseringsinterval (zie rubrieken 4.4 en 5.2). De farmacokinetiek van amlodipine werd niet bestudeerd bij ernstige leverinsufficiëntie. Amlodipine moet gestart worden in de laagste dosis en traag getitreerd worden bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Veranderingen in de plasmaconcentraties van amlodipine zijn niet gecorreleerd met de graad van nierinsufficiëntie; bijgevolg wordt de normale dosering aanbevolen. Amlodipine is niet dialyseerbaar.

Pediatrische patiënten

Kinderen en adolescenten met hypertensie van 6 tot 17 jaar

De aanbevolen antihypertensieve orale dosis bij pediatrische patiënten van 6 tot 17 jaar is 2,5 mg eenmaal per dag als aanvangsdosis; deze kan verhoogd worden tot 5 mg eenmaal per dag als de gewenste bloeddruk niet is bereikt na 4 weken. Dosissen hoger dan 5 mg per dag werden niet bestudeerd bij pediatriche patiënten (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

Kinderen jonger dan 6 jaar

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Tablet voor orale toediening.

4.3 Contra-indicaties

Amlodipine is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere dihydropyridines, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- ernstige hypotensie
- shock (inclusief cardiogene shock)
- obstructie van het uitstroomtraject van het linkerventrikel (bijv. hooggradige aortastenose)
- hemodynamisch instabiel hartfalen na acuut myocardinfarct

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De veiligheid en de werkzaamheid van amlodipine bij een hypertensieve crisis zijn niet vastgesteld.

Patiënten met hartfalen

Patiënten met hartfalen moeten met voorzichtigheid behandeld worden. In een langetermijn-, placebogecontroleerde studie bij patiënten met ernstig hartfalen (NYHA klasse III en IV) was de gerapporteerde incidentie van longoedeem hoger in de groep die behandeld werd met amlodipine dan in de placebogroep, maar dit was niet geassocieerd met een verergering van het hartfalen (zie rubriek 5.1). Calciumantagonisten, inclusief amlodipine, moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met congestief hartfalen, aangezien ze het risico op latere cardiovasculaire voorvallen en mortaliteit kunnen verhogen.

Patiënten met verminderde leverfunctie

De halfwaardetijd van amlodipine is verlengd en de AUC waarden zijn hoger bij patiënten met een verminderde leverfunctie: doseringsadviezen zijn hierbij nog niet vastgesteld. Amlodipine moet bijgevolg gestart worden aan de ondergrens van het doseringsinterval en voorzichtigheid is vereist, zowel in het begin van de behandeling als bij het verhogen van de dosis. Een trage dosistitratie en een zorgvuldige monitoring kunnen vereist zijn bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Oudere patiënten

Bij oudere patiënten dient verhoging van de dosering met voorzichtigheid te gebeuren (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Patiënten met nierinsufficiëntie

Amlodipine kan bij deze patiënten in normale dosissen worden gebruikt. Veranderingen in de plasmaconcentraties van amlodipine zijn niet gecorreleerd met de graad van nierfunctiestoornis. Amlodipine is niet dialyseerbaar.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op amlodipine

CYP3A4-remmers

Het gelijktijdig gebruik van amlodipine met sterke of matige CYP3A4-remmers (proteaseremmers, azool antimycotica, macroliden zoals erythromycine of clarithromycine, verapamil of diltiazem) kan leiden tot een significante toename van de blootstelling aan amlodipine, wat leidt tot een verhoogde kans op hypotensie. De klinische manifestatie van deze PK variaties kan meer uitgesproken zijn bij oudere personen. Klinische monitoring en dosisaanpassing kunnen bijgevolg vereist zijn.

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.

CYP3A4-inductoren

Na gelijktijdige toediening van bekende CYP3A4-inductoren 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 (bijv. rifampicine, *hypericum perforatum*).

De toediening van amlodipine met grapefruit of grapefruitsap wordt niet aanbevolen omdat de biologische beschikbaarheid verhoogd kan zijn bij sommige patiënten, wat leidt tot toegenomen bloeddrukverlagende effecten.

Dantroleen (infusie)

Bij dieren werden letale ventrikelfibrillatie en cardiovasculaire collaps waargenomen in associatie met hyperkaliëmie na toediening van verapamil en intraveneus dantroleen. Omwille van het risico op hyperkaliëmie, wordt het aanbevolen om de gelijktijdige toediening van calciumantagonisten zoals amlodipine te vermijden bij patiënten die gevoelig zijn voor maligne hyperthermie en bij de behandeling van maligne hyperthermie.

Effecten van amlodipine op andere geneesmiddelen

De bloeddrukverlagende effecten van amlodipine kunnen de bloeddrukverlagende effecten van andere antihypertensiva versterken.

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 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 invloed op de farmacokinetiek van atorvastatine, digoxine, ethanol (alcohol) of warfarine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van amlodipine tijdens de zwangerschap bij de mens werd niet vastgesteld. In dierstudies werd reproductieve toxiciteit waargenomen in hoge dosissen (zie rubriek 5.3). Het gebruik tijdens de zwangerschap is alleen aanbevolen als er geen veiliger alternatief bestaat en als de ziekte zelf een groter risico biedt voor de moeder en de foetus.

Borstvoeding

Amlodipine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het aandeel van de maternale dosis dat de baby heeft gekregen, is geschat met een interkwartielbereik van 3 - 7%, met een maximum van 15%. Het effect van amlodipine op zuigelingen is onbekend. Bij de beslissing om de borstvoeding voort te zetten/te stoppen of de behandeling met Amlodipine Teva voort te zetten/te stoppen, moeten de voordelen van borstvoeding voor het kind en de voordelen van de behandeling met amlodipine voor de moeder worden afgewogen.

Vruchtbaarheid

Bij sommige patiënten die behandeld werden met calciumantagonisten, werden reversibele biochemische veranderingen in de kop van de spermatozoa gemeld. De klinische gegevens zijn onvoldoende met betrekking tot het potentieel effect van amlodipine op de vruchtbaarheid. In een studie bij ratten werden ongewenste effecten waargenomen op de mannelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

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

Amlodipine Teva heeft een lichte of matige invloed 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 nadelig beïnvloed zijn. Voorzichtigheid wordt aanbevolen, in het bijzonder in het begin van de behandeling.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen tijdens de behandeling zijn slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn, palpitations, blozen, buikpijn, misselijkheid, zwelling van de enkels, oedeem en vermoeidheid.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen werden waargenomen en gerapporteerd tijdens de behandeling met amlodipine in de volgende frequenties: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

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	Hyperglycemie
Psychische stoornissen	Soms	Depressie, stemmingswisselingen (inclusief angst), slapeloosheid
	Zelden	Verwardheid

Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn (in het bijzonder bij aanvang van de behandeling)
	Soms	Tremor, dysgeusie, syncope, hypo-esthesie, paresthesie
	Zeer zelden	Hypertonie, perifere neuropathie
	Niet bekend	Extrapiramidaal syndroom
Oogaandoeningen	Vaak	Visusstoornissen (inclusief diplopie)
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Tinnitus
Hartaandoeningen	Vaak	Palpataties
	Soms	Aritmieën (inclusief bradycardie, ventriculaire tachycardie en atriumfibrilleren)
	Zeer zelden	Myocardinfarct
Bloedvataandoeningen	Vaak	Blozen
	Soms	Hypotensie
	Zeer zelden	Vasculitis
Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinumaandoeningen	Vaak	Dyspneu
	Soms	Hoest, rhinitis
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Buikpijn, misselijkheid, dyspepsie, veranderde defecatiegewoonten (inclusief diarree en constipatie),
	Soms	Braken, droge mond
	Zeer zelden	Pancreatitis, gastritis, tandvleeshyperplasie
Lever- en galaandoeningen	Zeer zelden	Hepatitis, geelzucht, verhoogde leverenzymen*

Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Alopecia, purpura, huidverkleuring, hyperhydrosis, pruritus, rash, exantheem, urticaria
	Zeer zelden	Angio-oedeem, erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson syndroom, Quincke oedeem, fotosensibiliteit
	Niet bekend	Toxische epidermale necrolyse
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Zwelling van de enkels, spierkrampen
	Soms	Artralgie, myalgie, rugpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Mictiestoornissen, 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 consistent 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 Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou - Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

De ervaring met opzettelijke overdosering bij de mens is beperkt.

Symptomen

De beschikbare gegevens suggereren dat massieve overdosering zou kunnen leiden tot excessieve perifere vasodilatatie en mogelijk reflex tachycardie. Er is melding gemaakt van uitgesproken en waarschijnlijk langdurige 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

Klinisch significante hypotensie door overdosering met amlodipine vereist actieve cardiovasculaire ondersteuning inclusief het continu controleren van de hart- en ademhalingsfunctie, omhoog leggen van de benen en aandacht voor het circulerend volume en de urineproductie.

Een vasoconstrictor kan helpen om de vaattonus en de bloeddruk te herstellen, op voorwaarde dat er geen contra-indicatie bestaat tegen het gebruik hiervan. De intraveneuze toediening van calciumgluconaat kan nuttig zijn voor het omkeren van de effecten van de blokkade van de calciumkanalen.

Maagspoeling kan in sommige gevallen van nut zijn. Bij gezonde vrijwilligers bleek de toediening van actieve kool tot 2 uur na de toediening van amlodipine 10 mg de absorptiesnelheid van amlodipine te verlagen.

Aangezien amlodipine sterk eiwitgebonden is, is het niet waarschijnlijk dat dialyse van nut is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Calciumantagonisten, selectieve calciumkanaalblokkers met hoofdzakelijk vasculaire effecten, Dihydropyridinederivaten
ATC-code: C 08 CA 01

Farmacodynamische effecten en werkingsmechanisme

Amlodipine is een calciumantagonist (langzame kanaalblokker of calciumionen-influxremmer) en remt de transmembranaire influx van calciumionen in de cardiale en vasculaire gladde spiercellen. Het mechanisme van de antihypertensieve werking is het gevolg van het directe ontspannende effect op de arteriële gladde spieren.

Het precieze mechanisme waardoor amlodipine angina pectoris verlicht, is niet volledig opgehelderd; amlodipine vermindert echter de totale ischemische belasting door de twee volgende mechanismen:

1. Amlodipine verwijdt de perifere arteriolen en vermindert daardoor de perifere weerstand (afterload) waartegen het hart werkt. Omdat de hartfrequentie stabiel blijft, vermindert deze verlaging van de hartbelasting het energieverbruik en de zuurstofbehoeften van het myocard.
2. De dilatatie van de grote coronaire vaten en coronaire arteriolen, zowel in gezonde als in ischemische zones, is waarschijnlijk ook betrokken bij het werkingsmechanisme van amlodipine. Deze dilatatie verhoogt de zuurstoftoevoer naar het myocard bij patiënten met coronaire arteriële spasmen (Prinzmetal of variant angina pectoris).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Bij patiënten met hypertensie zorgt een eenmaal daagse toediening voor een klinisch significante daling

van de bloeddruk, zowel liggend als stand, die 24 uur aanhoudt. Omwille van de trage werkingssnelheid is acute hypotensie geen kenmerk van de toediening van amlodipine.

Bij patiënten met angina pectoris verhoogt amlodipine bij eenmaal daagse toediening de totale inspanningsduur, de tijd tot het optreden van een angina-aanval en de tijd tot het optreden van een depressie van het ST-segment met 1 mm. Amlodipine vermindert zowel de frequentie van angina-aanvallen als het verbruik van glyceryltrinitraat tabletten.

Amlodipine werd niet in verband gebracht met ongewenste metabole effecten of veranderingen van plasmalipiden en is geschikt voor gebruik bij patiënten met astma, diabetes en jicht.

Gebruik bij patiënten met coronaire hartziekte (CHZ)

De effectiviteit van amlodipine voor de preventie van klinische voorvallen bij patiënten met een coronaire hartziekte (CHZ) werd geëvalueerd in een onafhankelijke, multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie bij 1997 patiënten; Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT). Van deze patiënten werden 663 patiënten behandeld met amlodipine 5-10 mg, 673 patiënten werden behandeld met enalapril 10-20 mg, en 655 patiënten werden behandeld met placebo, in aanvulling op de standaardbehandeling met statines, bètablokkers, diuretica en aspirine, gedurende 2 jaar. De belangrijkste resultaten van werkzaamheid worden voorgesteld in Tabel 1. De resultaten tonen aan dat de behandeling met amlodipine geassocieerd was met minder hospitalisaties voor angina en revascularisatieprocedures bij patiënten met CHZ.

Tabel 1. Incidentie van significante klinische parameters voor CAMELOT

Parameters	Aantal cardiovasculaire voorvallen (%)			Amlodipine vs. Placebo	
	Amlodipine	Placebo	Enalapril	Hazard Ratio (95% CI)	P waarde
<u>Primair eindpunt</u>					
Ongewenste cardiovasculaire voorvallen	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
Hospitalisatie voor 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
CVA of TIA	6 (0.9)	12 (1.8)	8 (1.2)	0.50 (0.19-1.32)	0.15
Cardiovasculair overlijden	5 (0.8)	2 (0.3)	5 (0.7)	2.46 (0.48-12.7)	0.27
Hospitalisatie voor 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)	NA	0.04
Nieuw	5 (0.8)	2 (0.3)	8 (1.2)	2.6 (0.50-13.4)	0.24

opgetreden perifere vaatziekte					
--------------------------------------	--	--	--	--	--

Afkortingen: CHF, congestive heart failure (congestief hartfalen); CI, confidentie-interval; MI, myocardinfarct; TIA, transient ischemic attack (voorbijgaande ischemische aanval).

Gebruik bij patiënten met hartfalen

In hemodynamische studies en gecontroleerde klinische studies gebaseerd op inspanningsonderzoek bij patiënten met hartfalen NYHA klasse III-IV bleek amlodipine geen klinische verslechtering te veroorzaken. Dit werd vastgesteld op basis van de inspanningstolerantie, het linkerventrikel ejectionfracitie en de klinische symptomatologie.

Een placebogecontroleerde studie (PRAISE) die ontworpen werd om patiënten met hartfalen NYHA klasse III-IV die digoxine, diuretica en angiotensineconversie-enzymremmers (ACE-remmers) kregen, te evalueren, toonde aan dat amlodipine niet leidde tot een verhoging van het risico op mortaliteit of gecombineerde mortaliteit en morbiditeit bij patiënten met hartfalen.

In een follow-up, langetermijn-, placebogecontroleerde studie (PRAISE-2) met amlodipine bij patiënten met hartfalen NYHA klasse III en IV zonder klinische symptomen of objectieve bevindingen van een onderliggende ischemische aandoening en bij stabiele dosissen 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 hoewel er in vergelijking met placebo geen significant verschil bestond in de incidentie van verergering van hartfalen.

Onderzoek naar behandeling ter preventie van hartaanval (Treatment to prevent heart attack trial, ALLHAT)

Een gerandomiseerde, dubbelblinde morbiditeits-mortaliteitsstudie, genaamd de Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), werd uitgevoerd om nieuwere medicamenteuze behandelingen te vergelijken: amlodipine 2,5-10 mg/d (calciumantagonist) of lisinopril 10-40 mg/d (ACE-remmer) als eerstelijnsbehandelingen met deze van het thiazidediureticum, chloortalidon 12,5-25 mg/d bij lichte tot matige hypertensie.

In totaal 33.357 hypertensieve patiënten van 55 jaar of ouder werden gerandomiseerd en opgevolgd gedurende gemiddeld 4,9 jaar. De patiënten hadden minstens één extra risicofactor voor coronaire hartziekte waaronder: vroeger myocardinfarct of CVA (> 6 maanden voor de inclusie) of documentatie van een andere atherosclerotische cardiovasculaire aandoening (totaal 51,5%), type 2 diabetes (36,1%), HDL-C < 35 mg/dl (11,6%), linkerventrikelhypertrofie gediagnosticeerd door electrocardiogram of echocardiografie (20,9%), huidig sigaretten roken (21,9%).

Het primair eindpunt was een samengesteld eindpunt van fatale coronaire hartziekte of niet-fataal myocardinfarct. Er was geen significant verschil in het primair eindpunt tussen de behandeling op basis van amlodipine en de behandeling op basis van chloortalidon: RR 0,98 95% CI (0,90-1,07) p=0,65. Onder de secundaire eindpunten was de incidentie van hartfalen (component van een samengesteld gecombineerd cardiovasculair eindpunt) significant hoger in de amlodipine groep dan in 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 globale mortaliteit tussen de behandeling op basis van amlodipine en de behandeling op basis van chloortalidon. RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0,20.

Gebruik bij pediatrische patiënten (vanaf 6 jaar)

In een studie bij 268 kinderen van 6-17 jaar met overwegend secundaire hypertensie toonde een

vergelijking van een dosis van 2,5 mg en een dosis van 5,0 mg amlodipine met placebo dat beide dosissen de systolische bloeddruk significant meer verlaagden dan placebo. Het verschil tussen de twee dosissen was niet statistisch significant.

De effecten op lange termijn van amlodipine op de groei, de puberteit en de algemene ontwikkeling werden niet bestudeerd. De werkzaamheid op lange termijn van amlodipinebehandeling op kinderleeftijd om de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit op volwassen leeftijd te verlagen, werd ook niet vastgesteld.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie, distributie, plasma-eiwitbinding:

Na orale toediening van therapeutische dosissen, wordt amlodipine goed geabsorbeerd; de piekbloedspiegels worden 6 tot 12 uur na toediening bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid werd geschat op 64-80%. Het distributievolume bedraagt ongeveer 21 l/kg. De pKa van amlodipine is 8,6. In vitro studies toonden aan dat ongeveer 97,5% van circulerend amlodipine gebonden is aan plasmaproteïnen.

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

Biotransformatie/eliminatie

De terminale plasma-eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 35 en 50 uur en is consistent met de toediening eenmaal per dag.

Amlodipine wordt uitgebreid door de lever gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten waarbij 10% onveranderd amlodipine en ongeveer 60% van de metabolieten worden uitgescheiden via de urine.

Leverfunctiestoornissen

Er zijn zeer beperkte klinische gegevens beschikbaar over de toediening van amlodipine bij patiënten met leverfunctiestoornissen. Patiënten met leverinsufficiëntie hebben een verminderde klaring van amlodipine, wat leidt tot een langere halfwaardetijd en een toename van de AUC van ongeveer 40-60%.

Ouderen

De tijd die nodig is om de piekplasmaconcentraties van amlodipine te bereiken, is vergelijkbaar bij oudere en jongere personen. De klaring van amlodipine kan afnemen bij oudere personen, waardoor de AUC en de eliminatiehalfwaardetijd toenemen. De stijging van de AUC en eliminatiehalfwaardetijd bij patiënten met congestief hartfalen was zoals verwacht wordt bij de leeftijd van de onderzochte patiëntengroep (Zie Rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Een populatie farmacokinetische studie werd uitgevoerd bij 74 hypertensieve kinderen van 12 maanden tot 17 jaar (met 34 patiënten van 6 tot 12 jaar en 28 patiënten van 13 tot 17 jaar) die tussen 1,25 en 20 mg amlodipine eenmaal of tweemaal per dag kregen. Bij de kinderen van 6 tot 12 jaar en bij de adolescenten van 13-17 jaar was de typische orale klaring (CL/F) bij de jongens respectievelijk 22,5 en 27,4 L/uur en bij de meisjes respectievelijk 16,4 en 21,3 L/uur. Er werd een grote interindividuele variabiliteit in de blootstelling waargenomen. De gegevens bij kinderen jonger dan 6 jaar zijn beperkt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Reproductieve toxicologie

Reproductiestudies bij ratten en muizen toonden een uitgestelde datum van bevalling, een verlengde duur van de bevalling, en een verminderde overleving van de jongen in doseringen die ongeveer 50-maal hoger waren dan de maximale aanbevolen dosissen voor de mens gebaseerd op mg/kg.

Verminderde vruchtbaarheid

Er was geen effect op de vruchtbaarheid bij ratten die behandeld werden met amlodipine (mannetjes gedurende 64 dagen en wijfjes gedurende 14 dagen voor de paring) in dosissen tot 10 mg/kg/dag (8-maal* de maximale aanbevolen dosis bij de mens van 10 mg omgerekend naar mg/m²). In een andere studie bij ratten waarin de mannelijke ratten behandeld werden met amlodipinebesilaat gedurende 30 dagen in een dosis die vergelijkbaar was met de dosis bij de mens gebaseerd op mg/kg, werden verlaagde plasmaspiegels van follikelstimulerend hormoon en testosteron waargenomen, alsook een vermindering van de dichtheid van het sperma en een afname van het aantal rijpe spermatiden en Sertoli cellen.

Carcinogenese, mutagenese

Ratten en muizen die behandeld werden met amlodipine in hun voeding gedurende 2 jaar, in concentraties die berekend werden om dagelijkse doseringen van 0,5, 1,25, en 2,5 mg/kg/dag te geven, toonden geen aanwijzingen van carcinogeniciteit. De hoogste dosis (voor muizen, vergelijkbaar met, en voor ratten tweemaal* de maximale aanbevolen klinische dosis van 10 mg gebaseerd op mg/m²) benaderde sterk de maximale getolereerde dosis voor muizen maar niet voor ratten.

Mutageniciteitsstudies toonden geen geneesmiddelgerelateerde effecten op gen- of chromosoomniveau.

*Gebaseerd op een patiënt met een gewicht van 50 kg

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Calciumwaterstoffosfaat
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakking: 5 jaar.
HDPE-fles: 2 jaar.
HDPE-fles: Houdbaarheid na eerste opening: 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

1. Witte, ondoorzichtige PVC/PVdC-aluminium-blisterverpakking in kartonnen doosjes.

Amlodipine Teva 5 mg tabletten

Verpakkingsgrootten: 15, 20, 28, 30, 30 (3x10), 50, 56, 84, 90, 98, 100, 112, 120, 200, 250 en 300 (10x30) tabletten

Kalenderverpakkingen: 28 tabletten

Ziekenhuisverpakkingen: 50 tabletten

Amlodipine Teva 10 mg tabletten

Verpakkingsgrootten: 14, 15, 20, 28, 30, 30 (3x10), 50, 56, 84, 90, 98, 100, 112, 120, 200 en 250 tabletten

Kalenderverpakkingen: 28 tabletten

Ziekenhuisverpakkingen: 50 tabletten

2. HDPE-fles met witte ondoorzichtige verzegelde PP-(polypropyleen)-schroefdop

Witte ondoorzichtige polyethyleen-tabletfles:

Amlodipine Teva 5 mg tabletten

35ml: 30, 98 en 100 tabletten/fles

75ml: 200 en 250 tabletten/fles

Amlodipine Teva 10 mg tabletten

35ml: 30 tabletten/fles

75ml: 98 en 100 tabletten/fles

150ml: 200 en 250 tabletten/fles

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

Teva Pharma Belgium N.V.

Laarstraat 16

B-2610 Wilrijk

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amlodipine Teva 5 mg (blisterverpakking): BE320862

Amlodipine Teva 5 mg (fles): BE460702

Amlodipine Teva 10 mg (blisterverpakking): BE320871

Amlodipine Teva 10 mg (fles): BE460693

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

amlodipineteva-SKPN-AfsIV42-sept22.docx

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 juli 2008

Datum van verlenging van de vergunning: 24 september 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12/2022