

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amlodipine besilate Viatris 5 mg tabletten
Amlodipine besilate Viatris 10 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 5 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat).
Elke tablet bevat 10 mg amlodipine (als amlodipinebesilaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

5 mg tablet

Witte, ronde, biconvexe tabletten met de opdruk "5" aan de ene kant en een breukstreep aan de andere kant.

10 mg tablet

Witte, ronde biconvexe tabletten met de opdruk "10" aan de ene kant en een breukstreep aan de andere kant.

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

Volwassenen

Voor zowel hypertensie als angina is de gebruikelijke startdosering 5 mg Amlodipine besilate Viatris eenmaal per dag. Deze dosis kan verhoogd worden tot een maximale dosis van 10 mg, afhankelijk van de individuele reactie van de patiënt.

Bij patiënten met hypertensie wordt amlodipine gebruikt in combinatie met een thiazidediureticum, alfablokker, bètablokker, of een remmer van het angiotensine converterende enzym remmer. Bij angina kan amlodipine gebruikt worden in monotherapie of in combinatie met andere antiangineuze geneesmiddelen bij patiënten met angina die refractair is voor nitraten en/of voor adequate doses bètablokkers.

Een aanpassing van de dosis van amlodipine is niet vereist bij concomitante toediening van thiazidediuretica, bètablokkers en ACE-remmers.

Speciale populaties

Bejaarden

Amlodipine wordt in vergelijkbare doses door oudere patiënten net zo goed verdragen als door jongere. Voor bejaarden worden de normale doseringsschema's aanbevolen, maar bij dosisverhogingen is voorzichtigheid geboden (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Patiënten met leverinsufficiëntie

Er werden geen aanbevelingen voor de dosering vastgesteld bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie. Daarom dient de dosis voorzichtig te worden gekozen en moet er gestart worden met de laagste doseringen (zie rubrieken 4.4 en 5.2). De farmacokinetiek van amlodipine werd niet onderzocht bij ernstige leverinsufficiëntie. Amlodipine moet met de laagste dosis worden gestart en deze dosis dient langzaam te worden verhoogd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Veranderingen in de plasmaconcentraties van amlodipine correleren niet met de mate van nierinsufficiëntie en daarom 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 6-17 jaar is 2,5 mg eenmaal per dag als startdosis, die dan wordt opgetitreerd tot 5 mg eenmaal per dag als de gewenste bloeddruk niet bereikt wordt na 4 weken. Doses hoger dan 5 mg per dag werden niet bestudeerd bij pediatrische patiënten (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

Kinderen jonger dan 6 jaar

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Tablet voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Amlodipine besilate Viatrix is gecontra-indiceerd voor patiënten met:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor dihydropyridinederivaten of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- ernstige hypotensie
- shock (inclusief cardiogene shock)
- obstructie van de uitstroom van het linker ventrikel (bv. hooggradige aortastenose)
- hemodynamisch onstabiel hartfalen na acuut myocardinfarct

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De veiligheid en werkzaamheid van amlodipine bij acute hypertensie werden niet bepaald.

Patiënten met hartfalen:

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hartfalen. In een langdurig, placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten met ernstig hartfalen (NYHA klasse III en IV) was de gemelde incidentie van longoedeem hoger in de amlodipinegroep dan in de placebogroep (zie rubriek 5.1).

Calciumantagonisten, waaronder amlodipine, moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met congestief hartfalen, omdat ze het risico op cardiovasculaire voorvallen en mortaliteit in de toekomst kunnen verhogen.

Patiënten met leverinsufficiëntie:

De halfwaardetijd van amlodipine is verlengd en de AUC-waarden zijn hoger bij patiënten met een verstoorde leverfunctie; er werden geen doseringsaanbevelingen bepaald. Amlodipine besilate Viatris moet daarom met de laagste doses worden gestart en voorzichtigheid is geboden zowel bij aanvang van de behandeling als bij dosisverhogingen. Langzaam verhogen van de dosering en zorgvuldige monitoring kunnen vereist zijn bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Bejaarde patiënten:

Bij bejaarden is voorzichtigheid geboden bij dosisverhogingen (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Patiënten met nierinsufficiëntie:

Amlodipine besilate Viatris kan bij deze patiënten in normale doses gebruikt worden. Veranderingen in plasmaspiegels van amlodipine zijn niet gecorreleerd met de graad van nierinsufficiëntie. Amlodipine is niet dialyseerbaar.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, en is dus nagenoeg 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op amlodipine

CYP3A4-remmers

Gelijktijdig gebruik van amlodipine met krachtige of matige CYP3A4-remmers (proteaseremmers, azolantimycotica, macroliden zoals erythromycine of clarithromycine, verapamil of diltiazem) kan de blootstelling aan amlodipine significant verhogen, wat leidt tot een verhoogd risico op hypotensie. De klinische tekenen van deze farmacokinetische variaties kunnen duidelijker aanwezig zijn bij bejaarde patiënten. Klinische monitoring en aanpassing van de dosis kunnen dan ook noodzakelijk zijn.

CYP3A4-inductoren

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 dit bij sommige patiënten de biologische beschikbaarheid kan verhogen, waardoor de bloeddrukverlagende effecten toenemen.

Dantroleen (infuus)

Bij dieren zijn letale ventriculaire fibrillatie en cardiovasculaire collaps waargenomen ten gevolge van hyperkaliëmie na toediening van verapamil en intraveneus dantroleen. Gezien het risico op hyperkaliëmie wordt aanbevolen om concomitante 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

Het bloeddrukverlagende effect van amlodipine versterkt het bloeddrukverlagende effect van andere geneesmiddelen met antihypertensieve eigenschappen.

Tacrolimus

Wanneer tacrolimus gelijktijdig met amlodipine wordt toegediend bestaat er een risico op verhoogde bloedspiegels van tacrolimus, maar het farmacokinetisch mechanisme van deze interacties is niet volledig bekend. Om toxiciteit van tacrolimus te voorkomen dient bij patiënten die met tacrolimus behandeld worden en amlodipine toegediend krijgen de bloedspiegel van tacrolimus gemonitord te worden en zo nodig dient de dosis van tacrolimus te worden aangepast.

Mechanistisch doel van rapamycine (mTOR) remmers

m-TOR-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 van mTOR-remmers verhogen.

Ciclosporine

Er zijn geen medicamenteuze interactiestudies uitgevoerd met ciclosporine en amlodipine bij gezonde vrijwilligers of andere populaties, behalve bij patiënten die een niertransplantatie hadden ondergaan. Bij deze patiënten werden variabele stijgingen (gemiddeld 0% tot 40%) van de dalconcentratie van ciclosporine waargenomen.

Bij patiënten die een niertransplantatie ondergaan hebben en amlodipine krijgen, dient monitoring van de ciclosporinespiegels te worden overwogen en dient de dosis van ciclosporine zo nodig te worden verlaagd.

Simvastatine

Gelijktijdige toediening van meerdere doses van 10 mg amlodipine met 80 mg simvastatine resulteerden in een verhoging van blootstelling aan simvastatine met 77% in vergelijking met simvastatine alleen. Limiteer de dosis simvastatine bij patiënten die behandeld worden met amlodipine tot 20 mg per dag.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van amlodipine voor gebruik tijdens de zwangerschap bij de mens werd nog niet vastgesteld.

In onderzoek bij dieren werd reproductietoxiciteit waargenomen bij hoge doseringen (zie rubriek 5.3).

Gebruik bij zwangerschap is alleen aanbevolen wanneer er geen veiliger alternatief is en wanneer de aandoening zelf een groter risico inhoudt voor de moeder en de foetus.

Borstvoeding

Amlodipine is geïdentificeerd bij zuigelingen die borstvoeding hebben gekregen van behandelde vrouwen. 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. De beslissing om de borstvoeding of de behandeling met amlodipine voort te zetten of te beëindigen moet rekening houden met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de amlodipinebehandeling voor de moeder.

Vruchtbaarheid

Er zijn reversibele biochemische veranderingen in de kop van spermatozoa gemeld bij sommige patiënten die met calciumantagonisten werden behandeld. Er zijn onvoldoende klinische gegevens over het mogelijke effect van amlodipine op de vruchtbaarheid. In één studie met ratten, werden bijwerkingen waargenomen op de vruchtbaarheid van mannetjesratten (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. Bij patiënten die bij gebruik van amlodipine lijden aan duizeligheid, hoofdpijn, vermoeidheid of misselijkheid kan het reactievermogen verstoord zijn. Voorzichtigheid is geboden, vooral bij de start van de behandeling.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die het vaakst werden gemeld tijdens de behandeling zijn slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn, hartkloppingen, flushing, buikpijn, nausea, zwelling van de enkels, oedeem en vermoeidheid.

Tabel met een opsomming van de bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden met de volgende frequenties waargenomen en gemeld tijdens de behandeling met amlodipine:

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 (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen opgesomd in dalende volgorde van ernst.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer zelden	Leukocytopenie, trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Zeer zelden	Allergische reacties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer zelden	Hyperglykemie
Psychische aandoeningen	Soms	Depressie, stemmingswisselingen (met inbegrip van angst), slapeloosheid
	Zelden	Verwardheid
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn (vooral in het begin van de behandeling)
	Soms	Tremor, dysgeusie, syncope, hypo-esthesie, paresthesie

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:

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

Bij mensen is de ervaring met opzettelijke overdosering beperkt.

Symptomen

De beschikbare gegevens wijzen erop dat sterke overdoseringen zouden kunnen leiden tot overmatige perifere vaatverwijding en mogelijk reflectoire tachycardie. Sterke en waarschijnlijk langdurige systemische hypotensie gaande tot shock met fatale gevolgen werden gemeld.

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 met een frequente controle van de hart- en ademhalingsfunctie, het hoger leggen van de extremiteiten en aandacht voor het volume aan circulerend vocht en de urine-uitscheiding.

Een vaatvernauwer kan helpen om de vaattonus en bloeddruk te herstellen, op voorwaarde dat er geen contra-indicatie is voor het gebruik. Calciumgluconaat langs intaveneuze weg kan gunstig zijn om de effecten van de calciumkanaalblokkering om te keren.

Een maagspoeling kan in sommige gevallen nuttig blijken. Bij gezonde vrijwilligers bleek het gebruik van actieve kool tot 2 uur na de inname van 10 mg amlodipine de absorptie van amlodipine te vertragen.

Aangezien amlodipine sterk aan proteïnen bindt, heeft dialyse waarschijnlijk weinig nut.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Calciumantagonisten, selectieve calciumantagonisten met voornamelijk vasculaire effecten, dihydropyridinederivaten, ATC-code: C08CA01

Werkingsmechanisme

Amlodipine remt de influx van calciumionen en behoort tot de dihydropyridinegroep (trage calciumkanaalblokker of calciumantagonist). Het remt de transmembraneuze influx van calciumionen in de hartcellen en de gladde vaatmusculatuur.

Het mechanisme van de antihypertensieve werking van amlodipine is te wijten aan een direct relaxerend effect op de gladde vaatmusculatuur. Het precieze mechanisme waardoor amlodipine angina verlicht, werd nog niet volledig opgehelderd, maar amlodipine vermindert de totale ischemische last door de volgende twee mechanismen :

1. Amlodipine verwijdt de perifere arteriolen en vermindert bijgevolg de totale perifere weerstand (nabelasting) waar het hart tegenin werkt. Omdat het hart stabiel blijft, verlaagt deze vermindering van de hartbelasting het energieverbruik en de zuurstofbehoeften van het myocard.
2. Het werkingsmechanisme van amlodipine omvat waarschijnlijk ook een verwijding van de belangrijkste kransslagaders en coronaire arteriolen, zowel in normale als in ischemische gebieden. Deze verwijding verhoogt de zuurstoftoevoer naar het myocard bij patiënten met coronaire vaatspasmen (Prinzmetal-angina of variant angina).

Farmacodynamische effecten

Bij patiënten met hypertensie zorgt een eenmaal daagse dosering voor een klinisch significante verlaging van de bloeddruk, in zowel liggende als staande houding, die 24 uur aanhoudt. Doordat de werking traag inzet, treedt er geen acute hypotensie op bij de toediening van amlodipine.

Bij patiënten met angina zorgt eenmaal daagse toediening van amlodipine voor een toename van de totale inspanningsduur, uitstel van een angina-aanval en een ST-segment depressie van 1 mm, en verlaagt het zowel de frequentie van angineuze aanvallen als de consumptie van glyceryltrinitraat tabletten.

Amlodipine is niet in verband gebracht met metabole bijwerkingen of veranderingen in de plasmalipiden en is geschikt voor gebruik bij patiënten met astma, diabetes en jicht.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Gebruik bij patiënten met coronaire vaatziekten (CAD)

De doeltreffendheid van amlodipine voor de preventie van klinische voorvallen bij patiënten met coronair vaatlijden (CAD) is onderzocht in een onafhankelijke, multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met 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 behandeld met een placebo, naast een standaardbehandeling met statines, bètablokkers, diuretica en aspirine, gedurende 2 jaar. De belangrijkste resultaten voor de doeltreffendheid worden weergegeven in tabel 1. Uit de resultaten blijkt dat de behandeling met amlodipine bij patiënten met CAD gepaard ging met minder ziekenhuisopnames wegens angina en revascularisatieprocedures.

Tabel 1. Incidentie van significante klinische uitkomsten in CAMELOT					
Uitkomsten	Aantal cardiovasculaire voorvallen, Aantal (%)			Amlopidine vs. Placebo	
	Amlopidine	Placebo	Enalapril	Hazard Ratio (95% BI)	P-waarde
<u>Primair eindpunt</u>					
Cardiovasculaire bijwerkingen	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 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
Cardiovasculaire sterfte	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Ziekenhuisopname voor CHF	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Reanimatie na hartstilstand	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NVT	0,04
Nieuwe gevallen van perifere vaataandoeningen	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

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

Gebruik bij patiënten met hartfalen

Hemodynamisch onderzoek en gecontroleerd klinisch onderzoek met inspanningsproeven bij patiënten met hartfalen in NYHA klasse II-IV heeft aangetoond dat amlodipine niet leidde tot klinische verergering. Dit blijkt uit de metingen van de inspanningstolerantie, de linker ventriculaire ejectiefractie en de klinische symptomen.

Een placebogecontroleerd onderzoek (PRAISE) opgezet ter evaluatie van patiënten met hartfalen in NYHA klasse III-IV behandeld met digoxine, diuretica en ACE-remmers, heeft aangetoond dat amlodipine het risico op mortaliteit of gecombineerde mortaliteit en morbiditeit bij patiënten met hartfalen niet verhoogde.

In een langdurig placebogecontroleerd vervolgonderzoek (PRAISE-2) over amlodipine bij patiënten met hartfalen in NYHA III en IV zonder klinische symptomen of met objectieve tekenen van een onderliggende ischemie, behandeld met stabiele doses van ACE-remmers, digitalis en diuretica, had amlodipine geen effect op de totale cardiovasculaire mortaliteit. In deze zelfde populatie ging toediening van amlodipine gepaard met meer meldingen van longoedeem.

Onderzoek naar de preventieve behandeling van een hartaanval (ALLHAT)

De ALLHAT-studie (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) is een gerandomiseerde, dubbelblinde morbiditeits-/mortaliteitstudie die werd uitgevoerd om nieuwere medicamenteuze behandelingen te vergelijken: amlodipine 2,5-10 mg/dag (calciumantagonist) of lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-remmer) als eerstelijnstherapieën vergeleken met een behandeling met het thiazidediureticum chloortalidon 12,5-25 mg/dag, bij lichte tot matige hypertensie.

Er werden in totaal 33.357 hypertensiepatiënten van 55 jaar of ouder gerandomiseerd en deze patiënten werden gevolgd gedurende een periode van gemiddeld 4,9 jaar. De patiënten hadden ten minste één additionele risicofactor voor CHZ, met inbegrip van: voorafgaand myocardinfarct of CVA (> 6 maanden voor opname in het onderzoek) of een andere gedocumenteerde atherosclerotische cardiovasculaire aandoening (totaal 51,5%), type 2-diabetes (36,1%), HDL-C < 35 mg/dl (11,6%), linkerventrikelhypertrofie gediagnosticeerd aan de hand van een electrocardiogram of echocardiografie (20,9%), actief roken (21,9%).

Het primaire, samengestelde eindpunt was fatale CHZ of niet-fataal myocardinfarct. Het primaire eindpunt vertoonde geen significant verschil voor de behandeling op basis van amlodipine en de behandeling op basis van 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 de totale sterfte tussen de behandeling op basis van amlodipine en de behandeling op basis van chloortalidon. RR 0,96 95% BI [0,89-1,02] $p=0,20$.

Gebruik bij kinderen (vanaf 6 jaar)

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

De effecten op lange termijn van amlodipine op de groei, puberteit en algemene ontwikkeling werden niet bestudeerd. De werkzaamheid op lange termijn van amlodipine op behandeling tijdens de jeugd om de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit op volwassen leeftijd te verminderen werd niet vastgelegd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van therapeutische doses wordt amlodipine goed geabsorbeerd en de piekplasmawaarden worden 6-12 uur na toediening bereikt. De absolute biobeschikbaarheid wordt geschat op 64-80%.

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

Distributie

Het distributievolume is ongeveer 21 l/kg. In *in-vitro* studies werd aangetoond dat ongeveer 97,5% van het circulerend amlodipine aan plasma-eiwitten is gebonden.

Biotransformatie

Amlodipine wordt in grote mate door de lever gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten; 10% wordt als onveranderd amlodipine en 60% wordt als metabolieten uitgescheiden in de urine.

Eliminatie

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

Leverinsufficiëntie

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, die resulteert in een langere halfwaardetijd en een stijging van de AUC van ongeveer 40-60%.

Oudere patiënten

De tijd om de piekplasmaspiegels van amlodipine te bereiken is bij bejaarden vergelijkbaar met die bij jongere patiënten. De amlodipineklaring vertoont bij bejaarde patiënten een neiging tot vermindering met een toename in de AUC en eliminatiehalfwaardetijd als gevolg. De toename in de AUC en eliminatiehalfwaardetijd bij patiënten met congestief hartfalen was zoals verwacht voor de onderzochte leeftijdsgroep.

Pediatrische patiënten

Een populatie-PK onderzoek werd uitgevoerd bij 74 hypertensieve kinderen van 1 tot 17 jaar (met 34 patiënten van 6 tot 12 jaar en 28 patiënten van 13 tot 17 jaar) behandeld met amlodipine tussen 1,25 en 20 mg een- of tweemaal daags. Bij kinderen van 6 tot 12 jaar en adolescenten van 13-17 jaar bedroeg de typische orale klaring (CL/F) respectievelijk 22,5 en 27,4 l/uur bij jongens en 16,4 en 21,3 l/uur bij meisjes. Er werd een grote interindividuele variabiliteit waargenomen in de blootstelling. Er zijn beperkte gegevens voor kinderen jonger dan 6 jaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Reproductietoxicologie

In studies naar de reproductietoxiciteit bij ratten en muizen werden een verlengde dracht, verlengde duur van de arbeid en een verminderde overleving van de jongen waargenomen bij doseringen die ongeveer 50-maal hoger waren dan de aanbevolen maximumdosering bij mensen, in mg/kg.

Vruchtbaarheidsstoornissen

Er werd geen effect op de vruchtbaarheid waargenomen bij ratten die met amlodipine behandeld werden (mannetjes gedurende 64 dagen en vrouwtjes gedurende 14 dagen voor de paring) met doses tot 10 mg/kg/dag (8-maal* de humane aanbevolen maximumdosering van 10 mg op basis van mg/m²). In een andere studie bij ratten, waarin mannetjesratten gedurende 30 dagen met amlodipinebesilaat werden behandeld in een dosering die vergelijkbaar was met de humane dosering in mg/kg, werden een daling van follikelstimulerend hormoon en testosteron in het plasma waargenomen en ook een daling van de spermadichtheid en het aantal rijpe spermatiden en Sertolicellen.

Carcinogeen potentieel, mutagenese

Bij ratten en muizen die twee jaar lang via de voeding amlodipine toegediend kregen in concentraties die berekend waren op een dagdosering van 0,5, 1,25, en 2,5 mg/kg/dag werd geen bewijs gevonden voor carcinogeen potentieel. De hoogste dosis (voor muizen vergelijkbaar met, en voor ratten tweemaal* de aanbevolen maximale klinische dosis van 10 mg op basis van mg/m²) was bijna gelijk aan de maximale verdraagbare dosis voor muizen maar niet voor ratten.

Mutageniteitsstudies wezen niet op medicatiegerelateerde effecten op genetisch of chromosomaal niveau.

*Gebaseerd op een gewicht van de patiënt van 50 kg.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Calciumwaterstoffosfaat
Microkristallijne cellulose
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

- PVC/PVdC/Al blisterverpakkingen met 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 180 tabletten
- HDPE fles met HDPE schroefdop met 28, 30, 56, 100, 180, 500 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Viatrix GX
Terhulpsessesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

Amlodipine besilate Viatris 5 mg tabletten (blisterverpakkingen): BE369083
Amlodipine besilate Viatris 5 mg tabletten (fles): BE369092

Amlodipine besilate Viatris 10 mg tabletten (blisterverpakkingen): BE369101
Amlodipine besilate Viatris 10 mg tabletten (fles): BE369117

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17/05/2010.
Datum van laatste verlenging: 19/04/2017.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

04/2023

Goedkeuringsdatum: 06/2023