

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amlodipin besilaat Sandoz 5 mg tabletten  
Amlodipin besilaat Sandoz 10 mg tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 5 mg amlodipine (als besilaat)  
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 of bijna witte, langwerpige tablet met schuine randen, een breukstreep aan één kant en gemerkt met een "5" aan de andere kant.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

*10 mg tabletten:*

Witte of bijna witte, langwerpige tablet met schuine randen, een breukstreep aan één kant en gemerkt met een "10" 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 angina (Prinzmetalangina)

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

*Volwassenen*

Zowel bij hypertensie als angina is de gebruikelijke startdosering 5 mg amlodipine eenmaal per dag. Die dosering mag worden verhoogd tot een maximumdosering van 10 mg afhankelijk van de respons van de individuele patiënt.

Bij patiënten met hypertensie is Amlodipine gebruikt in combinatie met een thiazidediureticum, een alfablokker, een bètablokker of een ACE-remmer. Bij angina kan amlodipine worden gebruikt in monotherapie of in combinatie met andere antianginosa bij patiënten met een angina die niet reageert op nitraten en/of een adequate dosering van bètablokkers.

Een aanpassing van de dosering van amlodipine is niet vereist bij concomitante toediening met thiazidediuretica, bètablokkers of ACE-remmers.

#### *Pediatische patiënten*

##### *Kinderen en adolescenten met hypertensie in de leeftijdsgroep van 6 tot en met 17 jaar*

De aanbevolen antihypertensieve orale dosering bij pediatische patiënten van 6-17 jaar is 2,5 mg eenmaal per dag als startdosis; deze dosering wordt verhoogd tot 5 mg eenmaal per dag als de streefbloeddruk na 4 weken niet wordt bereikt. Doseringen hoger dan 5 mg per dag werden niet onderzocht bij pediatische patiënten (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

##### *Kinderen jonger dan 6 jaar*

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Speciale patiëntgroepen

##### *Ouderen*

Amlodipine gebruikt in dezelfde doseringen wordt door oudere patiënten even goed verdragen als door jongere. Het normale toedieningsschema wordt aanbevolen bij ouderen, maar het verhogen van de dosering dient met de nodige zorg te gebeuren (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

##### *Nierinsufficiëntie*

Veranderingen van de plasmaconcentraties van amlodipine correleren niet met de mate van nierinsufficiëntie. Daarom wordt de normale dosering aanbevolen. Amlodipine wordt niet uitgedialyseerd.

##### *Leverinsufficiëntie*

Er zijn geen aanbevelingen voor de dosering vastgelegd bij patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie. Daarom is voorzichtigheid geboden bij de keuze van de dosering en moet de behandeling worden gestart met de lagere dosering (zie rubrieken 4.4 en 5.2). De farmacokinetiek van amlodipine werd niet onderzocht bij ernstige leverinsufficiëntie. Amlodipine moet worden gestart in de laagste dosering en de dosering moet traag worden verhoogd bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie.

#### Wijze van toediening

Tabletten voor oraal gebruik

### **4.3 Contra-indicaties**

Amlodipine is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor dihydropyridinederivaten, amlodipine of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- ernstige hypotensie
- shock (met inbegrip van cardiogene shock)
- obstructie van het uitstroomkanaal van het linkerventrikel (bv. ernstige aortastenose)
- hemodynamisch instabiel hartfalen na een acuut myocardinfarct

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

De veiligheid en doeltreffendheid van amlodipine bij een hypertensieve crisis werden niet onderzocht.

##### *Patiënten met hartfalen:*

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met hartfalen. In een lange, placebogecontroleerde studie bij patiënten met ernstig hartfalen (NYHA-klasse III en IV) was de

gerapporteerde incidentie van longoedeem hoger in de groep die met amlodipine werd behandeld dan in de placebogroep, (zie rubriek 5.1). Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van calciumantagonisten zoals amlodipine bij patiënten met congestief hartfalen, omdat ze het risico op latere cardiovasculaire problemen en mortaliteit kunnen verhogen.

*Leverinsufficiëntie:*

De halfwaardetijd van amlodipine neemt toe en de AUC-waarden zijn hoger bij patiënten met een verminderde leverfunctie; er zijn geen aanbevelingen voor de dosering. Daarom moet amlodipine worden gestart met de lage dosering en is voorzichtigheid geboden zowel bij het starten van de behandeling als bij het verhogen van de dosering. Een trage verhoging van de dosering en zorgvuldige monitoring kunnen vereist zijn bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie.

*Ouderen:*

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

*Nierinsufficiëntie:*

Amlodipine mag bij dergelijke patiënten worden gebruikt in normale doseringen. Veranderingen van de plasmaconcentraties van amlodipine correleren niet met de mate van nierinsufficiëntie. Amlodipine wordt niet uitgedialyseerd.

*Amlodipin besilaat Sandoz bevat 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:*

Concomitant gebruik van amlodipine met sterke of matige CYP3A4-remmers (proteaseremmers, azolantimycotica, macroliden zoals erytromycine en claritromycine, verapamil of diltiazem) kan de blootstelling aan amlodipine significant verhogen wat resulteert in een verhoogd risico op hypotensie. De klinische vertaling van die FK variaties kan meer uitgesproken zijn bij ouderen. Daarom kunnen klinische monitoring en aanpassing van de dosering 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 dosis aanpassing 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 de biologische beschikbaarheid bij sommige patiënten kan stijgen, wat resulteert in sterkere bloeddrukverlagende effecten.

Dantroleen (infuus): bij dieren zijn letale ventrikelfibrillatie en cardiovasculaire collaps waargenomen in combinatie met hyperkaliëmie na toediening van verapamil en intraveneus dantroleen. Gezien het risico op hyperkaliëmie wordt aanbevolen gelijktijdige toediening van calciumantagonisten zoals amlodipine te vermijden bij patiënten die maligne hyperthermie zouden kunnen ontwikkelen, en bij de behandeling van maligne hyperthermie.

### *Effecten van amlodipine op andere geneesmiddelen*

De bloeddrukverlagende effecten van amlodipine komen bovenop de bloeddrukverlagende effecten 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 nog niet helemaal 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 van mTOR-remmers verhogen.

Ciclosporine: Er zijn geen geneesmiddeleninteractiestudies uitgevoerd met ciclosporine en amlodipine bij gezonde vrijwilligers en andere populaties met uitzondering van patiënten die een niertransplantatie ondergingen, waarin een stijging (gemiddeld 0% - 40%) van de variabele dalconcentratie van ciclosporine werd waargenomen. Monitoring van de ciclosporineconcentratie bij niertransplantatiepatiënten die amlodipine nemen, dient te worden overwogen. Indien nodig, moet de dosis ciclosporine worden verminderd.

Simvastatine: Gelijktijdige toediening van meervoudige doses van 10 mg amlodipine met 80 mg simvastatine leidde tot een 77% verhoging van de blootstelling aan simvastatine, in vergelijking met simvastatine alleen. Beperk de dagelijkse dosis simvastatine tot 20 mg bij de patiënten onder amlodipine.

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 bij de mens werd niet onderzocht.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken met hoge doseringen (zie rubriek 5.3).

Gebruik tijdens de zwangerschap wordt alleen aanbevolen als er geen veiliger alternatief is en als de ziekte zelf een hoger risico inhoudt voor de moeder en de foetus.

### *Borstvoeding*

Amlodipine wordt uitgescheiden in moedermelk. Het percentage van de maternale dosis dat wordt ontvangen door de zuigeling werd geschat met een interkwartielafstand van 3 - 7%, met een maximum van 15%. Niet bekend is welk effect amlodipine op zuigelingen heeft. Bij de beslissing om borstvoeding voort te zetten/stop te zetten of de behandeling met amlodipine voort te zetten/te onderbreken moet rekening worden gehouden met de gunstige effecten van borstvoeding voor het kind en de gunstige effecten van een behandeling met amlodipine voor de moeder.

### *Vruchtbaarheid*

Reversibele biochemische veranderingen in het kopje van spermatozoa zijn gemeld bij sommige patiënten die werden behandeld met calciumantagonisten. Er zijn onvoldoende klinische gegevens over het potentiële effect van amlodipine op de vruchtbaarheid. In een studie bij ratten werden bijwerkingen vastgesteld op de vruchtbaarheid van de mannetjesdieren (zie rubriek 5.3).

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

Amlodipine kan lichte of matige invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. Als patiënten die amlodipine innemen duizeligheid, hoofdpijn, vermoeidheid of nausea vertonen, 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 behandeling, zijn slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn, hartkloppingen, blozen, buikpijn, nausea, enkelzwellings, oedeem en vermoeidheid.

Gerangschikte lijst met bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden waargenomen en gerapporteerd tijdens behandeling met amlodipine met de volgende frequenties: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $\leq 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $\leq 1/1.000$ ); zeer zelden ( $\leq 1/10.000$ ), niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
<b>Bloed- en lymfesysteemaandoeningen</b>	Zeer zelden	Leukopenie, trombocytopenie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	Zeer zelden	Allergische reacties
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	Zeer zelden	Hyperglykemie
<b>Psychische stoornissen</b>	Soms	Depressie, stemmingswisselingen (waaronder angstgevoelens), insomnie
	Zelden	Verwardheid
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Vaak	Slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn (vooral bij de start van de behandeling)
	Soms	Tremor, dysgeusie, syncope, hypesthesie, paresthesie
	Zeer zelden	Hypertonie, perifere neuropathie
	Niet bekend	Extrapiramidale aandoening
<b>Oogaandoeningen</b>	Vaak	Gezichtsstoornissen (met inbegrip van diplopie)
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	Soms	Tinnitus
<b>Hartaandoeningen</b>	Vaak	Hartkloppingen
	Soms	Hartritmestoornissen (met inbegrip van bradycardie, ventriculaire tachycardie en voorkamerfibrillatie)
	Zeer zelden	Myocardinfarct
<b>Bloedvataandoeningen</b>	Vaak	Flushing
	Soms	Hypotensie
	Zeer zelden	Vasculitis
<b>Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</b>	Vaak	Dyspneu
	Soms	Hoesten, rinitis
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	Vaak	Buikpijn, nausea, dyspepsie, verandering van het stoelgangspatroon (met inbegrip van diarree en constipatie)

	Soms	Braken, droge mond
	Zeer zelden	Pancreatitis, gastritis, gingivahyperplasie
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	Zeer zelden	Hepatitis, geelzucht, stijging van leverenzymen*
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Soms	Alopecia, purpura, verkleuring van de huid, hyperhidrose, jeuk, uitslag, exantheem, urticaria
	Zeer zelden	Angio-oedeem, erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnsonsyndroom, Quincke-oedeem, fotosensitiviteit
	Niet bekend	Toxische epidermale necrolyse
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>	Vaak	Zwelling van de enkels, spierkrampen
	Soms	Gewrichtspijn, spierpijn, rugpijn
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	Soms	Mictiestoornissen, nycturie, pollakisurie
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	Soms	Impotentie, gynaecomastie
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Zeer vaak	Oedeem
	Vaak	Vermoeidheid, asthenie
	Soms	Pijn in de borstkas, pijn, malaise
<b>Onderzoeken</b>	Soms	Gewichtstoename, gewichtsdeling

\*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. Beroepsbeoefenaars 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](http://www.eenbijwerkingmelden.be), e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be).

#### **4.9 Overdosering**

De ervaring met een opzettelijke overdosering bij de mens is beperkt.

##### *Symptomen:*

De beschikbare gegevens wijzen erop dat een belangrijke overdosering kan resulteren in een overmatige perifere vasodilatatie en mogelijk reflex tachycardie. Uitgesproken en waarschijnlijk langdurige systemische hypotensie tot en met shock met fatale afloop werd 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 vochtophoping) om de perfusie en het hartminuutvolume op peil te houden, kunnen precipiterende factoren zijn.

##### *Behandeling:*

Bij een klinisch significante hypotensie door overdosering van amlodipine is een actieve cardiovasculaire ondersteuning vereist met frequente monitoring van de hart- en de longfunctie, hoogstand van de extremiteiten en aandacht voor het circulerende vochtvolume en de urineproductie.

Een vasoconstrictor kan helpen om de vaattonus en de bloeddruk te herstellen als er geen contra-indicatie is voor het gebruik ervan. Intraveneus calciumgluconaat kan nuttig zijn om de effecten van blokkade van de calciumkanalen op te heffen.

Een maagspoeling kan soms 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 absorptie van amlodipine vermindert.

Aangezien amlodipine sterk eiwitgebonden is, zal dialyse allicht niet nuttig zijn.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: calciumantagonisten, selectieve calciumantagonisten met hoofdzakelijk vasculaire effecten.

ATC-code: C08CA01

Amlodipine is een remmer van de instroom van calciumionen van de dihydropyridinegroep (langzame kanaalblokker of calciumantagonist) en remt de transmembraneuze instroom van calciumionen in de hartspier en vasculaire gladde spieren.

Het mechanisme van de bloeddrukverlagende werking van amlodipine is een direct relaxerend effect op de vasculaire gladde spieren.

Het juiste mechanisme via het welk amlodipine angina verlicht, is niet volledig opgehelderd, maar amlodipine verlaagt de totale ischemische belasting via de volgende twee werkingen:

1. Amlodipine verwijdt perifere arterioli en verlaagt aldus de totale perifere weerstand (nabelasting) waartegen het hart werkt. Aangezien de hartfrequentie stabiel blijft, verlaagt die ontlasting van het hart het energieverbruik en de zuurstofbehoefte van het myocard.
2. Het werkingsmechanisme van amlodipine omvat waarschijnlijk ook dilatatie van de hoofdkransslagaders en coronaire arterioli zowel in normale als in ischemische gebieden. Die dilatatie verhoogt de zuurstoftoevoer naar het myocard bij patiënten met een spasme van de kransslagaders (Prinzmetal- of variant angina).

Bij patiënten met hypertensie resulteert toediening eenmaal per dag in een klinisch significante daling van de bloeddruk zowel in liggende als in staande houding gedurende 24 uur. Gezien de trage werking treedt er geen acute hypotensie op bij toediening van amlodipine.

Bij patiënten met angina verhoogt toediening van amlodipine eenmaal per dag de totale inspanningsduur, de tijd tot optreden van angina en de tijd tot ST-segmentdaling met 1 mm en verlaagt die toediening zowel de frequentie van angina-aanvallen als de consumptie van glyceryltrinitraattabletten.

Amlodipine veroorzaakt geen metabole bijwerkingen of veranderingen van de plasmalipiden en is geschikt voor gebruik bij patiënten met astma, diabetes en jicht.

#### *Gebruik bij patiënten met coronair lijden (CAD)*

De efficiëntie van amlodipine bij de preventie van klinische problemen bij patiënten met coronair lijden (CAD) werd onderzocht in een onafhankelijke, multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie van 1.997 patiënten: Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT). 663 patiënten werden behandeld met amlodipine 5-10 mg, 673 patiënten werden behandeld met enalapril 10-20 mg en 655 patiënten werden behandeld met een placebo bovenop de standaardbehandeling (statines, bètablokkers, diuretica en acetylsalicylzuur) gedurende 2 jaar. De belangrijkste resultaten van de werkzaamheid worden weergegeven in tabel 1. De resultaten wijzen erop dat de behandeling met amlodipine

gepaard ging met minder ziekenhuisopnames wegens angina en revascularisatieprocedures bij patiënten met CAD.

**Tabel 1. Incidentie van significante klinische uitkomstmaten in de CAMELOT-studie**

Uitkomst	Incidentie van cardiovasculaire evenementen <sub>2</sub> aantal (%)			Amlodipine vs. placebo	
	Amlodipine	Placebo	Enalapril	Hazard ratio (95% BI)	p-waarde
<b>Primair eindpunt</b>					
Cardiovasculaire evenementen	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<b>Individuele componenten</b>					
Coronaire revascularisatie	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Ziekenhuisopname wegens angina	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Niet-fataal MI	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
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 wegens CHF	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Gereanimeerde hartstilstand	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NVT	0,04
Nieuw perifeer vaatlijden	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*

Bij hemodynamische onderzoeken en in op inspanning gebaseerde gecontroleerde klinische studies bij patiënten met hartfalen NYHA-klasse II-IV werd aangetoond dat amlodipine geen klinische verslechtering teweegbracht te oordelen naar de inspanningstolerantie, de linkerventrieklejectiefractie en de klinische symptomen.

In een placebogecontroleerde studie (PRAISE) die werd uitgevoerd bij patiënten met hartfalen NYHA-klasse III-IV die werden behandeld met digoxine, diuretica en ACE-remmers, werd aangetoond dat amlodipine het risico op mortaliteit of op het samengestelde eindpunt van mortaliteit en morbiditeit niet verhoogde met hartfalen.

In een PRAISE 2-studie, een placebogecontroleerde langetermijnfollow-upstudie met amlodipine, werd uitgevoerd bij patiënten met hartfalen NYHA-klasse III en IV zonder klinische symptomen of objectieve tekenen van onderliggend ischemisch lijden, die een stabiele dosering kregen van ACE-remmers, digitalis en diuretica. In die studie had amlodipine geen effect op de totale of de cardiovasculaire mortaliteit. In diezelfde populatie waren er meer rapporten van longoedeem bij de patiënten die werden behandeld met amlodipine.

#### **Behandeling om hartinfarct te voorkomen (ALLHAT-studie)**

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

In het totaal werden 33.357 patiënten van 55 jaar of ouder met hypertensie gerandomiseerd en gevolgd gedurende gemiddeld 4,9 jaar. De patiënten vertoonden nog minstens één andere risicofactor voor coronair hartlijden zoals: vroeger myocardinfarct of CVA (> 6 maanden voor inclusie), bewijs van



ander atherosclerotisch cardiovasculair lijden (totaal 51,5%), type 2-diabetes (36,1%), HDL-C < 35 mg/dl (11.6%), linkerventrikelhypertrofie gediagnosticeerd door een electrocardiogram of een echocardiografie (20,9%) en actief sigaretten roken (21,9%).

Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt van fataal coronair hartlijden en niet-fataal myocardinfarct. Er was geen significant verschil in het primaire eindpunt tussen de behandeling op basis van amlodipine en de behandeling op basis van chloortalidon: RR 0,98, 95% BI (0,90-1,07)  $p = 0,65$ . Wat de secundaire eindpunten betreft, 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 evenwel geen significant verschil in de totale mortaliteit 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 (van 6 jaar en ouder)*

In een studie bij 268 kinderen van 6-17 jaar met overwegend secundaire hypertensie werd bij vergelijking van een dosering van 2,5 mg en een dosering van 5,0 mg amlodipine met een placebo aangetoond dat beide doseringen de systolische bloeddruk significant meer verlaagden dan de placebo. Het verschil tussen de twee doseringen was niet statistisch significant.

De langetermijneffecten van amlodipine op de groei, de puberteit en de algemene ontwikkeling werden niet onderzocht. De langetermijndoeltreffendheid van amlodipine bij de behandeling van kinderen om de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit te verlagen op volwassen leeftijd werd niet aangetoond.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### *Absorptie*

Na orale toediening van therapeutische doseringen wordt amlodipine goed geabsorbeerd en worden de piekbloedspiegels bereikt 6-12 uur na inname. De absolute biologische beschikbaarheid werd geraamd op 64 tot 80%.

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

### *Distributie*

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

### *Biotransformatie/eliminatie*

De terminale plasmahalfwaardetijd is ongeveer 35-50 uur en is consistent met toediening eenmaal per dag. Amlodipine wordt sterk in de lever gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten, waarbij 10% van de moederverbinding en 60% van de metabolieten in de urine worden uitgescheiden.

### *Pediatrische patiënten*

Er werd een populatiefarmacokinetische studie uitgevoerd bij 74 kinderen van 1 tot 17 jaar met hypertensie (van wie 34 patiënten van 6 tot 12 jaar oud en 28 patiënten van 13 tot 17 jaar) die amlodipine kregen in een dosering van 1,25 tot 20 mg in één of twee giften per dag. 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 ml/uur bij meisjes. Er werd een sterke variabiliteit in blootstelling tussen de individuen waargenomen. De gemelde gegevens bij kinderen jonger dan 6 jaar zijn beperkt.

### *Ouderen*

De tijd nodig om de piekplasmaconcentraties van amlodipine te bereiken is vergelijkbaar bij oudere en jongere proefpersonen.

De klaring van amlodipine is eerder lager waardoor de AUC en de eliminatiehalfwaardetijd bij oudere patiënten toenemen. De stijging van de AUC en de eliminatiehalfwaardetijd bij patiënten met congestief hartfalen was zoals verwacht voor de leeftijdsgroep van de patiënten.

#### *Leverfunctiestoornis*

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

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

#### *Reproductietoxicologie*

In reproductiestudies bij ratten en muizen werden een uitstel van de worp, een langere arbeid en een geringere overleving van de jongen aangetoond met doseringen die ongeveer 50-maal hoger waren dan de maximale aanbevolen dosering bij de mens uitgedrukt in mg/kg.

#### *Vermindering van de vruchtbaarheid*

Er was geen effect op de vruchtbaarheid bij ratten die werden behandeld met amlodipine (mannetjes gedurende 64 dagen en wijfjes 14 dagen voor het paren) in een dosering tot 10 mg/kg/dag (8-maal\* de maximale aanbevolen dosering bij de mens van 10 mg uitgedrukt in mg/m<sup>2</sup>). In een andere studie bij ratten waarin mannetjesratten werden behandeld met amlodipinebesilaat gedurende 30 dagen in een dosering die vergelijkbaar was met de dosering bij de mens in mg/kg, werden een daling van de plasmaconcentraties van follikelstimulerend hormoon en testosteron en een daling van de dichtheid van het sperma en van het aantal rijpe spermatiden en Sertolicellen waargenomen.

#### *Carcinogenese, mutagenese*

Bij ratten en muizen die gedurende twee jaar werden behandeld met amlodipine via de voeding in concentraties die omgerekend overeenkwamen met een dosering van 0,5, 1,25 en 2,5 mg/kg/dag, werden geen tekenen van carcinogeniteit waargenomen. De hoogste dosering (bij muizen vergelijkbaar met en bij ratten tweemaal\* de maximale aanbevolen klinische dosering van 10 mg uitgedrukt in mg/m<sup>2</sup>) lag dicht bij de maximale getolereerde dosering bij muizen, maar niet bij ratten.

In mutageniteitsstudies werden geen medicamenteuze effecten op niveau van genen of chromosomen waargenomen.

\*Op grond van een gewicht van een patiënt van 50 kg

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumzetmeelglycolaat (type A)  
Calciumwaterstoffosfaat, watervrij  
Cellulose, microkristallijne  
Magnesiumstearaat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Blisterverpakking: Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

HDPE tablettencontainer: Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

De tabletten zijn verpakt in blisterverpakkingen van Alu/PVC of in blisterverpakkingen van Alu/OPA/Alu/PVC die in een kartonnen doos of in een container van HDPE met schroefdop (verzegeld) zitten.

Verpakkingsgrootten:

Blisterverpakking (Alu/PVC)/blisterverpakking (Alu/OPA/Alu/PVC): 10, 14, 20, 28, 30, 50, 50x1, 60, 100, 120 tabletten

HDPE tablettencontainer: 20, 30, 50, 60, 90, 100, 105, 120, 200, 250 tabletten

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

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

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 nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

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

Amlodipin besilaat Sandoz 5 mg tabletten: Blisterverpakking (Alu/PVC) BE292205,  
Blisterverpakking (Alu/OPA/Alu/PVC) BE292214, HDPE tablettencontainer BE292223  
Amlodipin besilaat Sandoz 10 mg tabletten: Blisterverpakking (Alu/PVC) BE292257,  
Blisterverpakking (Alu/OPA/Alu/PVC) BE292241, HDPE tablettencontainer BE292266

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 februari 2007

Datum van laatste verlenging: 21 januari 2011

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van herziening: 08/2022

Datum van goedkeuring: 09/2022