

1.3.1	Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amlodipine Krka 5 mg tabletten
Amlodipine Krka 10 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Amlodipine Krka 5 mg tabletten

Elke tablet bevat 5 mg amlodipine overeenkomend met 6,42 mg amlodipinemaleaat.

Amlodipine Krka 10 mg tabletten

Elke tablet bevat 10 mg amlodipine overeenkomend met 12,84 mg amlodipinemaleaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

5 mg tabletten: witte, ronde, licht biconvexe tabletten met afgeronde kanten met aan één zijde een breukstreep en een diameter van 8 mm. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

10 mg tabletten: witte, ronde, licht biconvexe tabletten met afgeronde kanten met aan één zijde een breukstreep en een diameter van 10 mm. 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 hypertensie en angina is de gebruikelijke aanvangsdosis eenmaal daags 5 mg amlodipine, die kan worden verhoogd tot een maximum van 10 mg per dag afhankelijk van de respons van de individuele patiënt.

Bij patiënten met hypertensie, wordt amlodipine gebruikt met een thiazidediureticum, een alphablokker, een bètablokker, of een ACE-remmer. Bij patiënten met angina, kan amlodipine aangewend worden als monotherapie of in combinatie met andere anti-angina geneesmiddelen bij patiënten die ongevoelig zijn voor nitraten en/of een adequate dosering van bètablokkers. Er is geen dosisaanpassing vereist bij gelijktijdige toediening van thiazidediuretica, bètablokkers en ACE-remmers.

PI_Text068539 1	- Updated:	Page 1 of 12
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Bijzondere patiëntengroepen

Oudere patiënten

Amlodipine wordt even goed verdragen met vergelijkbare doses aangewend bij ouderen of jongere patiënten. De gebruikelijke doseringsschema's worden aanbevolen bij ouderen, al dient een verhoging van de dosering met voorzichtigheid plaats te vinden (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Verminderde leverfunctie

Een doseringsschema voor patiënten met een milde tot matige leverinsufficiëntie is niet vastgesteld, daarom dient de dosering van amlodipine met voorzichtigheid te worden gekozen en dient gestart te worden met de laagste dosering binnen het doseringsinterval (zie rubriek 4.4 en 5.2). De farmacokinetiek van amlodipine bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie is niet bestudeerd. Amlodipine dient te worden gestart bij de laagste dosis en dient langzaam getitreerd te worden bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen.

Verminderde nierfunctie

Veranderingen in amlodipine plasmaconcentraties correleren niet met de mate van een verminderde nierfunctie, hierdoor worden normale doses amlodipine aanbevolen. Amlodipine is niet dialyseerbaar.

Pediatrische patiënten

Kinderen en jongvolwassenen van 6 tot 17 jaar met hypertensie

De aanbevolen orale dosering als antihypertensivum is voor kinderen tussen 6 tot 17 jaar 2,5 mg eenmaal daags als startdosering. Deze kan worden verhoogd tot 5 mg eenmaal daags wanneer de beoogde bloeddruk niet wordt bereikt na 4 weken. Er is bij kinderen geen onderzoek verricht met doseringen hoger dan 5 mg per dag (zie rubriek 5.1 en 5.2).

De dosering van 2,5 mg kan worden verkregen door Amlodipine Krka 5 mg tabletten in gelijke doses te verdelen.

Kinderen jonger dan 6 jaar

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Tablet 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 (inclusief cardiogene shock)
- obstructie van het uitstroomkanaal 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 bij hypertensieve crisis zijn niet vastgesteld.

Patiënten met hartfalen

Patiënten met hartfalen moeten voorzichtig worden behandeld. In een placebogecontroleerd langetermijnonderzoek bij patiënten met ernstig hartfalen (NYHA-klasse III en IV) was de gemelde

PI_Text068539 1	- Updated:	Page 2 of 12
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

incidentie van longoedeem hoger in de groep die behandeld werd met amlodipine dan in de placebogroep (zie rubriek 5.1). Calciumantagonisten, zoals amlodipine, moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met congestief hartfalen, aangezien deze het risico op toekomstige hart- en vaataandoeningen en mortaliteit kunnen verhogen.

Gebruik bij patiënten met een verminderde leverfunctie

De halfwaardetijd van amlodipine is verlengd en de AUC waarden zijn verhoogd bij patiënten met een verminderde leverfunctie; er is geen dosisaanbeveling vastgesteld. Amlodipine dient daarom gestart te worden met de laagste dosering binnen het doseringsinterval en voorzichtigheid is geboden zowel bij de start als bij de verhoging van de dosering. Een langzame dosistitring en nauwkeurige opvolging kan noodzakelijk zijn bij patiënten met een verminderde leverfunctie.

Gebruik bij ouderen

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

Gebruik bij nierfalen

Amlodipine kan in normale doses worden gebruikt bij deze patiënten. Veranderingen in de plasmaconcentraties van amlodipine houden geen verband met de mate van nierfalen. Amlodipine is niet dialyseerbaar.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen in wezen "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 sterke of matige CYP3A4-remmers (proteaseremmers, azol-antimycotica, macroliden zoals erytromycine of claritromycine, verapamil of diltiazem) kunnen aanleiding geven tot een significantie toename van blootstelling aan amlodipine wat resulteert in een verhoogd risico op hypotensie. De klinische vertaling van deze farmacokinetische variaties kunnen meer uitgesproken zijn bij ouderen. Klinische opvolging en aanpassingen van de dosering kan noodzakelijk zijn.

CYP3A4-inductoren: bij gelijktijdige toediening van bekende inductoren van CYP3A4, 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 (bijvoorbeeld rifampicine, hypericum perforatum).

De toediening van amlodipine met grapefruit en grapefruitsap wordt niet aanbevolen aangezien de biologische beschikbaarheid bij sommige patiënten kan verhoogd zijn, resulterend in toegenomen bloeddrukverlagende effecten.

Dantroleen (infius): bij dieren zijn letale ventriculaire fibrillatie en ventriculaire collaps waargenomen tezamen met hyperkaliëmie na het toedienen van verapamil en intraveneus dantroleen. Vanwege het risico op hyperkaliëmie, is het aanbevolen een gelijktijdige toediening van calciumantagonisten zoals amlodipine te vermijden bij patiënten die gevoelig zijn voor maligne hyperthermie en tijdens de behandeling ervan.

Effecten van amlodipine op andere geneesmiddelen

PI_Text068539 1	- Updated:	Page 3 of 12
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

De bloeddrukverlagende effecten van amlodipine versterken de bloeddrukverlagende werking van andere geneesmiddelen met bloeddrukverlagende eigenschappen.

Tacrolimus

Er bestaat een risico op verhoogde tacrolimusspiegels in het bloed bij gelijktijdige toediening van amlodipine. Om toxiciteit van tacrolimus te vermijden, dienen bij een patiënt die met tacrolimus wordt behandeld, de tacrolimusspiegels in het bloed te worden gecontroleerd en dient de dosis tacrolimus indien nodig te worden aangepast.

Mechanistische target van Rapamycin (mTOR) –remmers

mTOR inhibitors zoals sirolimus, temsirolimus en everolimus zijn CYP3A substraten. Amlodipine is een zwakke CYP3A inhibitor. Door gelijktijdig gebruik van mTOR inhibitors, kan amlodipine de blootstelling aan mTOR inhibitors verhogen.

Cyclosporine

Er zijn geen geneesmiddeleninteractiestudies uitgevoerd met cyclosporine 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 cyclosporine werd waargenomen. Monitoring van de cyclosporineconcentratie bij niertransplantatiepatiënten die amlodipine nemen, dient te worden overwogen. Indien nodig moet de dosis cyclosporine worden verminderd.

Simvastatine

Gelijktijdige toediening van meerdere doses amlodipine 10 mg met simvastatine 80 mg resulteerde in een toename van 77% van de blootstelling aan simvastatine in vergelijking met simvastatine alleen. Beperk de dagelijkse dosering van simvastatine tot 20 mg bij patiënten die amlodipine innemen.

Bij klinische interactiestudies bleek amlodipine geen invloed te hebben op de farmacokinetiek van atorvastatine, digoxine of warfarine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van amlodipine tijdens de zwangerschap is niet vastgesteld.

In reproductiestudies bij dieren werd toxiciteit waargenomen bij hoge doseringen (zie rubriek 5.3).

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

Borstvoeding

Amlodipine wordt uitgescheiden in de moedermelk. De proportie van de maternale dosis die de baby heeft gekregen, is geschat met een interkwartieltraject van 3-7%, met een maximum van 15%. Het effect van amlodipine op zuigelingen is onbekend. Bij het besluit om de borstvoeding of de behandeling met amlodipine al dan niet voort te zetten, moet worden gedacht aan het belang van borstvoeding voor het kind en aan het belang van de amlodipinebehandeling voor de moeder.

Vruchtbaarheid

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

PI_Text068539 1	- Updated:	Page 4 of 12
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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

Amlodipine Krka kan kleine of matige invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Als patiënten die amlodipine gebruiken last hebben van duizeligheid, hoofdpijn, vermoeidheid of misselijkheid, kan het reactievermogen verminderd zijn. Voorzichtigheid is geboden, met name bij het begin van de behandeling.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gerapporteerde bijwerkingen tijdens een behandeling zijn slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn, hartkloppingen, opvliegers, buikpijn, misselijkheid, gezwollen enkels, oedeem en vermoeidheid.

Tabel lijst van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen en gemeld bij behandeling met amlodipine, waarbij de volgende frequenties gelden:

- zeer vaak ($\geq 1/10$)
- vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)
- soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)
- zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)
- zeer zelden ($< 1/10.000$)

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	Hyperglykemie
Psychische stoornissen	Soms	Insomnia, stemmingswisselingen (waaronder angstgevoelens), depressie.
	Zelden	Verwardheid
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Somnolentie, duizeligheid, hoofdpijn (vooral aan het begin van de behandeling)
	Soms	Tremor, dysgeusie, syncope, hypo-esthesie, paresthesie
	Zeer zelden	Hypertonie, perifere neuropathie
	Niet bekend	Extrapiramidale stoornissen
Oogaandoeningen	Soms	Visusstoornissen (waaronder diplopie)
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Tinnitus
Hartaandoeningen	Vaak	Palpataties
	Soms	Aritmie (waaronder bradycardie, ventriculaire tachycardie en atriale fibrillatie)
	Zeer zelden	Myocardinfarct
Bloedvataandoeningen	Vaak	Overmatig blozen
PI_Text068539 1	- Updated:	Page 5 of 12

1.3.1	Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

	Soms	Hypotensie
	Zeer zelden	Vasculitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Dyspneu
	Soms	Hoesten, rhinitis
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Buikpijn, misselijkheid, dyspepsie, veranderingen in de stoelgang (waaronder diarree en constipatie)
	Soms	Braken, droge mond
	Zeer zelden	Pancreatitis, gastritis, gingiva-hyperplasie
Lever- en galaandoeningen	Zeer zelden	Hepatitis, geelzucht, leverenzymen verhoogd*
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Alopecie, purpura, huidverkleuring, hyperhidrose, pruritus, huiduitslag, exantheem
	Zeer zelden	Angio-oedeem, erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom, Quincke-oedeem, fotosensitiviteit
	Niet bekend	Toxische epidermale necrolyse
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Enkelzwellings, spierkramp
	Soms	Artralgie, myalgie, rugpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Urinelozingsaandoening, nycturie, toegenomen urinelozingsfrequentie
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 overeenkomend met cholestasis

Uitzonderlijke gevallen van het extrapiramidaal syndroom zijn gemeld.

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

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Bij mensen is de ervaring met bewuste overdosering beperkt.

Symptomen

De beschikbare gegevens wijzen erop, dat substantiële overdosering kan leiden tot excessieve perifere

PI_Text068539 1	- Updated:	Page 6 of 12
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

vasodilatatie en mogelijk tot reflex tachycardie. Er is melding gemaakt van uitgesproken en waarschijnlijk verlengde systemische hypotensie, tot en met shock met fatale afloop.

Niet-cardiogeen longoedeem is zelden gemeld als gevolg van een overdosis amlodipine die zich kan manifesteren met een vertraagde aanvang (24-48 uur na inname) en waarbij beademingsondersteuning nodig is. Vroegtijdige reanimatiemaatregelen (inclusief vochtophoping) om de perfusie en het hartminuutvolume op peil te houden, kunnen precipiterende factoren zijn.

Behandeling

Bij klinisch significante hypotensie door overdosering met amlodipine is actieve cardiovasculaire ondersteuning geboden, inclusief frequente controle van de hart- en ademhalingsfunctie, het omhoog leggen van de extremiteiten en controle van de vochtbalans en urineproductie.

Om de vasculaire tonus en de bloeddruk te herstellen, kan een vasoconstrictor worden gebruikt, mits deze niet is gecontra-indiceerd. Intraveneuze toediening van calciumgluconaat kan zinvol zijn om de effecten van calciumkanaalblokkade terug te draaien.

Maagdarmspoeling kan in sommige gevallen helpen. Bij gezonde vrijwilligers bleek actieve kool tot 2 uur na toediening van 10 mg amlodipine de absorptiesnelheid van amlodipine te verminderen.

Aangezien amlodipine een sterke eiwitbinding heeft, zal dialyse waarschijnlijk weinig effect hebben.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: calciumkanaalblokkers, selectieve calciumkanaalblokkers met voornamelijk vasculaire effecten. ATC-code: C08CA01

Werkingsmechanisme

Amlodipine is een remmer van de influx van calciumionen en behoort tot de dihydropyridinegroep (trage kanaalblokker of calciumionantagonist) en remt de transmembrane influx van calciumionen in de hartspier en de gladde spieren van de bloedvaten.

Farmacodynamische effecten

Het mechanisme van de antihypertensieve werking van amlodipine is te verklaren door het directe ontspannende effect op de gladde spiercellen van de bloedvaten. Het mechanisme waardoor amlodipine angina pectoris verlicht is niet volledig bekend maar amlodipine vermindert de totale ischemische belasting door de volgende twee werkingen:

1. Amlodipine verwijdert de perifere arteriolen en vermindert daardoor de perifere weerstand (afterload) waar het hart tegenin moet pompen. Aangezien de hartslag stabiel blijft vermindert deze verlaging van de belasting van het hart het energiegebruik en ook de zuurstofbehoefte van het myocard.
2. Waarschijnlijk spelen de dilatatie van de grote coronaire vaten en de coronaire arteriolen, zowel in de normale als ischemische gebieden, een rol bij de werking van amlodipine. Deze dilatatie verhoogt de toevoer van zuurstof in de hartspier bij patiënten met een Prinzmetal 's of variante angina.

Bij patiënten met hypertensie wordt met een eenmaal daagse toediening een klinisch significante vermindering van de bloeddruk (in zowel liggende als staande positie) bereikt, die 24 uur aanhoudt.

PI_Text068539 1	- Updated:	Page 7 of 12
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Door de trage aanvang de activiteit, is een acute hypotensie geen kenmerk voor het toedienen van amlodipine.

Bij patiënten met angina pectoris verhoogt amlodipine bij eenmaaldaagse toediening de totale inspanningsduur, de tijd tot het optreden van angina en de tijd tot 1 mm ST segment depressie en verlaagt zowel de frequentie van aanvallen van angina als het gebruik van nitroglycerine tabletten.

Amlodipine is niet geassocieerd aan enig negatief metabool effect of verandering in plasmalipiden en is geschikt voor gebruik bij patiënten met astma, diabetes en jicht.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Gebruik bij patiënten met coronaire hartziekte (CHZ)

De werkzaamheid van amlodipine bij het voorkomen van klinische voorvallen bij patiënten met coronaire hartziekte (CHZ) is onderzocht in een onafhankelijk, multi-center, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek onder 1997 patiënten: Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT). Van deze patiënten werden er 663 behandeld met 5-10 mg amlodipine, 673 patiënten werden behandeld met enalapril 10-20 mg en 655 met een placebo, naast standaardzorg met statines, bètablokkers, diuretica en aspirine, gedurende twee jaar. De belangrijkste resultaten op het gebied van werkzaamheid staan in Tabel 1 vermeld. De resultaten duiden erop dat behandeling met amlodipine gepaard ging met minder ziekenhuisopnamen wegens angina pectoris en revascularisatieprocedures bij patiënten met CHZ.

Tabel 1: Incidentie van klinische resultaten voor CAMELOT

Resultaten	Aantal cardiovasculaire voorvallen, N (%)			Amlodipine vs placebo	
	Amlodipine	Placebo	Enalapril	Risico ratio (95% CI)	p-waarde
<u>Primair eindpunt</u>					
Cardiovasculaire bijwerkingen	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	.003
<u>Individuele componenten</u>					
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
Cardiovasculair overlijden	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	.27
Hospitalisatie door CHF	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	.46
Reanimatie hartstilstand	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	.04
Nieuwe aanvang perifere vasculaire aandoeningen	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	.24

Afkortingen: CHF: congestief hartfalen, CI: betrouwbaarheidsinterval, MI: myocardinfarct, TIA: Transient Ischaemic Attack

1.3.1	Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Gebruik bij patiënten met hartfalen

Amlodipine bleek geen klinische verslechtering te veroorzaken bij patiënten met hartfalen van NYHA-klasse II-IV in hemodynamische onderzoeken en gecontroleerde klinische studies naar inspanningscapaciteit. Dit werd vastgesteld op basis van het inspanningsvermogen, de linkerventrikel-ejectiefractie en klinische symptomen.

Een placebogecontroleerd onderzoek (PRAISE) naar hartfalen bij patiënten met NYHA-klasse III-IV die digoxine, diuretica en angiotensin-converting enzyme (ACE)-remmers kregen, heeft aangetoond dat amlodipine niet leidde tot een toename van het risico op mortaliteit of gecombineerde mortaliteit en morbiditeit bij patiënten met hartfalen.

In een langetermijn-, placebogecontroleerd follow-up-onderzoek (PRAISE-2) bleek amlodipine geen effect te hebben op de totale of cardiovasculaire mortaliteit bij patiënten met hartfalen van NYHA-klasse III en IV zonder klinische symptomen of objectieve waarnemingen van een onderliggende ischemische ziekte en bij stabiele doses ACE-remmers, digitalis en diuretica. Bij deze zelfde populatie werd amlodipine in verband gebracht met toegenomen meldingen van longoedeem.

Behandeling om een hartaanval te voorkomen (ALLHAT)

Een gerandomiseerde dubbelblind morbiditeit-mortaliteit studie, Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) genoemd, werd uitgevoerd om nieuwe medicamenteuze behandelingen te vergelijken: amlodipine 2,5-10 mg/dag (calciumantagonist) of lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-remmer) als eerste lijntherapie ten opzichte van thiazidediuretica, chloortalidon 12,5-25 mg/dag bij milde tot matige hypertensie.

Een totaal van 33357 patiënten met hypertensie van 55 jaar of ouder werden gerandomiseerd en gevolgd gedurende een gemiddelde van 4,9 jaar. Deze patiënten hadden minstens één additionele risicofactor voor coronaire hartziekte, waaronder een vorig myocardinfarct of beroerte (>6 maanden voorafgaand aan opname in de studie) of gedocumenteerde andere atherosclerotische CVD (totaal 51,5%), diabetes type-2 (36,1%), HDL-C 35 mg/dL (11,6 %), linker ventrikel hypertrofie gediagnoseerd door electrocardiogram of echocardiografie (20,9%), roken (21,9%).

Het primaire eindpunt was een samengesteld coronaire hartziekte of een niet-fataal myocardinfarct. Er was geen significant verschil in primaire eindpunt tussen de therapie gebaseerd op amlodipine of chloortalidon: RR 0,98, 95% CI (0,90-1,07) p=0,65. Onder de secundaire eindpunten was de incidentie voor hartfalen (bestanddeel van een samengesteld gecombineerd eindpunt) significant hoger in de amlodipine groep in vergelijking met 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 all-cause mortaliteit tussen de therapie gebaseerd op amlodipine of chloortalidon: RR 0,96, 95% CI (0,89-1,02), p=0,2.

Pediatrische patiënten (6 jaar of ouder)

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

De effecten op lange termijn van amlodipine op groei, puberteit en algehele ontwikkeling zijn niet onderzocht. Tevens is er niets vastgesteld over de werkzaamheid op lange termijn van amlodipine bij behandeling in de jeugd ter vermindering van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit in de volwassen leeftijd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

PI_Text068539 1	- Updated:	Page 9 of 12
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Absorptie, distributie, plasma-eiwitbinding

Amlodipine wordt na orale toediening van therapeutische doses goed opgenomen met maximale plasmaspiegels die 6 tot 12 uur na toediening bereikt worden. De absolute biologische beschikbaarheid wordt geschat tussen 64 en 80%. Het distributievolume is ongeveer 21 l/kg. In vitro studies hebben aangetoond dat ongeveer 97,5% van het circulerend amlodipine is gebonden aan plasma-eiwitten.

De biologische beschikbaarheid wordt niet beïnvloed door voedselinname.

Biotransformatie / eliminatie

De plasma-eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 35 tot 50 uur en komt overeen met een eenmaaldaagse dosering. Amlodipine wordt door de lever voor een groot deel gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten waarvan ongeveer 10% in onveranderde vorm en 60% van de metabolieten via de urine wordt uitgescheiden.

Leverinsufficiëntie

Er zijn zeer beperkte klinische gegevens beschikbaar omtrent de toediening van amlodipine bij patiënten met een gestoorde leverfunctie. Patiënten met leverinsufficiëntie vertonen een verminderde klaring van amlodipine wat resulteert in een langere halfwaardetijd en een toename van de AUC met ongeveer 40-60%.

Ouderen

De benodigde tijd om piekplasmaconcentraties amlodipine te bereiken is vergelijkbaar met die bij jongere patiënten. De amlodipineklaring is over het algemeen iets afgenomen, waardoor bij ouderen sprake is van een toegenomen oppervlakte onder de curve (AUC) en eliminatiehalfwaardetijd. Bij patiënten met congestief hartfalen waren de toenames van AUC en eliminatiehalfwaardetijd zoals verwacht voor deze leeftijdscategorie in dit onderzoek (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Een farmacokinetisch populatieonderzoek is verricht onder 74 kinderen met hypertensie in de leeftijd tussen 1 jaar en 17 jaar oud (met 34 patiënten tussen 6 en 12 jaar en 28 patiënten tussen 13 en 17 jaar). Zij kregen tussen 1,25 mg en 20 mg amlodipine, eenmaal of tweemaal daags gegeven. Bij kinderen tussen 6 en 12 jaar en adolescenten tussen 13 en 17 jaar was de orale klaring (CL/F) gemiddeld respectievelijk 22,5 en 27,4 l/uur bij jongens, en respectievelijk 16,4 en 21,3 l/uur bij meisjes. Er werd een grote inter-individuele variatie in de blootstelling waargenomen. De beschikbare gegevens over kinderen jonger dan 6 jaar zijn beperkt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Reproductie toxiciteit

In dierstudies met betrekking tot de reproductie zijn bij ratten en muizen een latere datum van geboorte, een verlengde bevallingsduur en een verminderde kans op overleven van de pasgeborenen vastgesteld bij doseringen die ongeveer 50 maal hoger waren dan de maximaal aanbevolen dosering bij mensen (op basis van mg/kg).

Verminderde vruchtbaarheid

Er was geen effect op de vruchtbaarheid bij ratten behandeld met amlodipine (mannelijke ratten 64 dagen en vrouwelijke ratten 14 dagen voor de paring) bij doseringen tot 10 mg/kg/dag (8 maal* de maximaal aanbevolen dosering bij mensen van 10 mg, op basis van mg/m²). In een andere studie bij ratten waarbij mannelijke ratten gedurende 30 dagen werden behandeld met een dosis amlodipinebeslaat vergelijkbaar met een humane dosering op basis mg/kg, werden verminderde plasmaspiegels van follikelstimulerend hormoon en testosteron vastgesteld evenals een daling van de

PI_Text068539 1	- Updated:	Page 10 of 12
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

spermadichtheid en van het aantal spermatiden en Sertoli cellen.

Carcinogenese, mutagenese

Ratten en muizen behandeld met amlodipine over een periode van twee jaar, met concentraties berekend om in een dagelijkse dosering van 0,5, 1,25 of 2,5 mg/kg/dag te voorzien, toonden geen bewijs voor carcinogeniteit aan. De hoogste dosis (voor muizen vergelijkbaar met, en voor ratten tweemaal* de maximaal aanbevolen klinische dosering van 10 mg, op basis van mg/m²) lag dicht tegen de maximaal verdragen dosis bij muizen aan, maar niet bij ratten.

Mutageniteitsstudies toonden geen geneesmiddel gerelateerde effecten aan op zowel het niveau van het gen als het chromosoom.

*gebaseerd op gewicht patiënt van 50 kg

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
 Voorverstijfseld maïszetmeel
 Natriumzetmeelglycollaat (type A)
 Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
 Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
 Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking (OPA/Al/PVC//Al): 10, 14, 20, 28, 30, 50, 50 x 1, 56, 60, 90, 98, 100, 100 x 1, 200 en 250 tabletten in kartonnen doos.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.
 Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenkomstig met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

PI_Text068539 1	- Updated:	Page 11 of 12
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

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

Amlodipine Krka 5 mg tabletten	BE262972
Amlodipine Krka 10 mg tabletten	BE262963

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 juni 2003
Datum van laatste verlenging: 25 augustus 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

02/2024