

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amlogal Divule 10 mg omhulde tabletten.

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een tablet bevat 12,84 mg amlodipine maleaat, wat overeenkomt met 10 mg amlodipine. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tabletten. Ovale gleuflight omhuld met witte/gele gelatine, gegroefd op één zijde.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Amlogal Divule kan worden gebruikt als initiële behandeling van hypertensie en kan in de meeste gevallen als enig middel worden toegediend. Patiënten die niet voldoende reageren op een behandeling met één antihypertensivum kunnen baat hebben bij toevoeging van Amlogal Divule aan deze behandeling. Amlogal Divule werd gebruikt in combinatie met een thiazide-diureticum, alfa-blockers, een bèta-blocker of een ACE-remmer.

Amlogal Divule kan worden gebruikt als initiële behandeling van angina pectoris, mits die veroorzaakt is door een vaste obstructie (stabiele angor) en/of een spasme (Prinzmetal-angor) van de kransslagaders. Amlogal Divule kan als monotherapie worden gebruikt of in combinatie met andere anti-angor medicaties bij patiënten wiens angor refractair is voor nitroderivaten en/of adequate dosissen bèta-blockers.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

De gebruikelijke aanvangsdosis, zowel bij hypertensie als bij angor, is 5 mg Amlogal Divule, eenmaal per dag, of ½ tablet per dag. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt kan deze dosis tot 10 mg per dag worden opgevoerd.

De posologie hoeft niet te worden aangepast als Amlogal Divule tegelijk wordt toegediend met thiazide-diuretica, bèta-blockers of ACE-remmers.

##### *Pediatrische patiënten*

##### Kinderen tussen 6 en 17 jaar met hypertensie

De aanbevolen orale antihypertensieve dosering bij pediatrische patiënten tussen 6 en 17 jaar is 2,5 mg, eenmaal daags als aanvangsdosis, geleidelijk verhoogd tot 5 mg eenmaal daags indien de beoogde bloeddruk na 4 weken niet bereikt is. Doseringen hoger dan 5 mg per dag werden niet onderzocht bij pediatrische patiënten (cf. rubriek 5.1 Farmacodynamische eigenschappen en rubriek 5.2 Farmacokinetische eigenschappen).

De 2,5 mg dosering kan niet worden verkregen met “Amlogal Divule” 10 mg tabletten aangezien deze tabletten niet gemaakt zijn om in vier gelijke helften te breken.

##### Kinderen jonger dan 6 jaar

Geen gegevens beschikbaar. Het effect van amlodipine op de bloeddruk bij patiënten jonger dan 6 jaar is niet gekend.

#### *Bejaarde patiënten :*

Bij vergelijkbare dosissen wordt amlodipine even goed verdragen door bejaarde als door jonge patiënten. Het klassieke doseringsschema wordt aanbevolen voor bejaarde patiënten. Een dosisverhoging dient in elk geval voorzichtig te gebeuren (cf. rubrieken 4.2 en 5.2).

#### *Patiënten met leverinsufficiëntie :*

Er is geen aanbevolen dosering opgesteld voor patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie. Bijgevolg is voorzichtigheid geboden en begint men met dosissen die lager zijn dan het doseringsinterval (cf. rubrieken 4.4 en 5.2).

De farmacokinetiek van amlodipine is niet bestudeerd bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie. Bij deze patiënten moet men beginnen met de minimale dosis amlodipine en de dosering geleidelijk opvoeren.

#### Wijze van toediening

##### Oraal gebruik

Amlogal Divule kan voor of na de maaltijd worden toegediend ; de absorptie blijft in beide gevallen gelijk.

### **4.3 Contra-indicaties**

Amlogal is tegenaangewezen bij patiënten die overgevoelig zijn voor dihydropyridines, voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Amlogal is ook tegenaangewezen in geval van instabiele angor en gedurende de dagen volgend op een myocardinfarct, evenals bij ernstige hypotensie, bij shock (inclusief cardiogene shock) en bij obstructie van de efferente weg van de linkerventrikel (vb: ernstige aortastenose).

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

De gebruiksveiligheid en de efficiëntie van amlodipine bij een hypertensieaanval zijn niet aangetoond. Dihydropyridines kunnen een acute hypotensie veroorzaken die kan leiden tot een hypoperfusie en een reflex-tachycardie (paradoxe angor), hoewel deze twee effecten tot op heden niet zijn gemeld met amlodipine.

#### ***Ouderen:***

De plasmapijken van amlodipine verschijnen even snel bij bejaarde als bij jonge patiënten. De eliminatie van amlodipine verloopt iets trager bij de bejaarde patiënt, resulterend in een groter gebied onder de curve (AUC) en een langere halfwaardetijd (T<sub>1/2</sub>) van het geneesmiddel. De grotere AUC en T<sub>1/2</sub> bij patiënten met een hartdecompensatie met oedeem komen overeen met de waarden die voor de bestudeerde leeftijdsgroepen worden verwacht. Bij gelijke dosissen wordt amlodipine even goed verdragen door bejaarde als door jonge patiënten. Vandaar dat geen enkele wijziging in de doseringsschema's is aangewezen. Een dosisverhoging dient in elk geval voorzichtig te gebeuren (cf. rubrieken 4.2 en 5.2).

#### ***Nierinsufficiëntie:***

Amlodipine wordt grotendeels omgezet in inactieve metabolieten, 10 % van de toegediende dosis wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. De waargenomen schommelingen in de plasmawaarden van amlodipine zijn niet evenredig met de ernst van een eventuele nierinsufficiëntie. Bij deze patiënten kunnen de normale dosissen amlodipine worden gebruikt. Amlodipine is niet dialyseerbaar.

#### ***Leverinsufficiëntie:***

Zoals voor alle calciumantagonisten is de halfwaardetijd van amlodipine langer en liggen de AUC waarden hoger bij patiënten met een leverinsufficiëntie. Er is geen aanbevolen dosering opgesteld voor patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie. Bijgevolg is voorzichtigheid geboden en begint men met dosissen die lager zijn dan het doseringsinterval (cf. rubriek 4.2).

De farmacokinetiek van amlodipine is niet bestudeerd bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie. Bij deze patiënten moet men beginnen met de minimale dosis amlodipine en de dosering geleidelijk opvoeren.

#### ***Hartinsufficiëntie:***

Patiënten met een hartinsufficiëntie moeten voorzichtig worden behandeld.

In een langetermijnstudie versus placebo (PRAISE-2) ter evaluatie van amlodipine bij patiënten met een hartinsufficiëntie type III/IV volgens de NYHA classificatie van niet-ischemische etiologie, zijn er onder amlodipine meer gevallen gesignaleerd van longoedeem dan onder placebo (cf. rubriek 5.1.) ; hoewel het longoedeem gepaard kan gaan met een exacerbatie van de hartinsufficiëntie is er geen enkel significant verschil vastgesteld in de incidentie van exacerbatie versus placebo.

Calciumantagonisten, inclusief amlodipine, moeten voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met een congestieve hartinsufficiëntie wegens een verhoogd risico op cardiovasculaire events en een verhoogde sterftekans.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Amlodipine kan worden toegediend in combinatie met thiazide-diuretica, alfablockers, bèta-blockers, ACE-remmers, langwerkende nitroderivaten, sublinguaal toegediend nitroglycerine, niet-steroidale ontstekingsremmers (NSAID), antibiotica en orale hypoglycemiserende middelen.

#### ***Specifieke studies: effecten van andere geneesmiddelen op amlodipine***

- Cimetidine : gelijktijdige toediening van amlodipine en cimetidine had geen invloed op het farmacokinetisch gedrag van amlodipine
- Pompelmoessap : toediening van 240 ml pompelmoessap met een enkele orale dosis van 10 mg amlodipine bij 20 gezonde vrijwilligers had geen significante invloed op het farmacokinetisch gedrag van amlodipine. Diesalniettemin is gelijktijdige inname met pompelmoes of pompelmoessap niet aanbevolen omdat de biodisponibiliteit bij sommige patiënten verhoogd kan zijn, wat het hypotensief effect versterkt.
- Aluminium/magnesium (antacida) : toediening van aluminium of magnesium met een enkele dosis amlodipine had geen significante invloed op het farmacokinetisch gedrag van amlodipine.
- Sildenafil : een enkele dosis van 100 mg sildenafil aan patiënten met een essentiële hypertensie had geen invloed op de farmacokinetische parameters van amlodipine. Bij gelijktijdige toediening oefende elk middel afzonderlijk zijn specifieke hypotensieve werking uit.
- CYP3A4-remmers : gelijktijdig gebruik van amlodipine met sterke of matige CYP3A4-remmers (proteaseremmers, azool-antifungiciden, verapamil of diltiazem) kan leiden tot een significant verhoogde blootstelling aan amlodipine. De klinische vertaling van deze farmacokinetische schommelingen kan bij bejaarde personen markanter zijn. Klinische bewaking en aanpassing van de dosis kunnen derhalve nodig zijn.
- Macroliden als erytromycine of clarithromycine zijn eveneens CYP3A4-remmers. 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: 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).
- Dantroleen (perfusie): bij dieren werd een dodelijke ventrikelfibrillatie en een cardiovasculaire collaps waargenomen in combinatie met hyperkaliëmie na intraveneuze toediening van verapamil en dantroleen. Wegens het risico op hyperkaliëmie moet gelijktijdige toediening van

calciumremmers als amlodipine worden vermeden bij patiënten die gevoelig zijn voor maligne hyperthermie en bij patiënten in behandeling voor maligne hyperthermie.

### ***Specifieke studies: effecten van amlodipine op andere geneesmiddelen***

Het antihypertensief effect van amlodipine versterkt de antihypertensieve effecten van andere geneesmiddelen met deze eigenschap.

- Atorvastatine: gelijktijdige toediening van meerdere dosissen amlodipine 10 mg met atorvastatine 80 mg had geen significante invloed op de farmacokinetische parameters in de evenwichtstoestand.
- Digoxine: gelijktijdige toediening van amlodipine en digoxine had bij gezonde vrijwilligers geen invloed op de serumwaarden en de nierklaring van digoxine.
- Ethanol (alcohol): toediening van één of meerdere dosissen amlodipine 10 mg had geen significante invloed op het farmacokinetisch gedrag van ethanol.
- Warfarine: gelijktijdige toediening van amlodipine en warfarine had geen invloed op de protrombinetijd van warfarine.
- Ciclosporine: farmacokinetische studies hebben aangetoond dat amlodipine het farmacokinetisch gedrag van gelijktijdig toegediend ciclosporine niet significant beïnvloedt.
- Simvastatine: gelijktijdige toediening van meerdere dosissen amlodipine 10 mg met simvastatine 80 mg, v leidde tot een 77% hogere blootstelling aan simvastatine vergeleken met simvastatine alleen. De dosering van simvastatine bij patiënten onder amlodipine moet beperkt blijven tot 20 per dag.
- mTOR-remmers: er is risico op verhoogde bloedspiegels van tacrolimus bij gelijktijdige toediening met amlodipine. 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.

***Wisselwerking met de laboratoriumproeven: geen enkele bekende wisselwerking.***

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

De gebruiksveiligheid van amlodipine tijdens de zwangerschap en de borstvoeding is niet aangetoond. Bij dierstudies vertoonden hoge dosissen een toxiciteit op de voortplantingsfunctie (cf. rubriek 5.3). Vandaar dat het gebruik van het product tijdens de zwangerschap alleen wordt aanbevolen als er geen ander veiliger geneesmiddel voorhanden is of als de ziekte zelf een groter risico inhoudt voor de moeder en voor 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 over de opportuniteit om de borstvoeding en de behandeling met amlodipine voort of stop te zetten moet rekening worden gehouden met het voordeel van de borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling met amlodipine voor de moeder.

### Vruchtbaarheid

Bij sommige patiënten die met calciumremmers werden behandeld zijn reversibele biochemische veranderingen in de kop van de spermatozoïden waargenomen. Er zijn onvoldoende klinische gegevens over de potentiële effecten van amlodipine op de fertiliteit. In een studie op ratten werden ongewenste effecten op de mannelijke fertiliteit gemeld.

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

Amlodipine kan een lichte of matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Als patiënten onder amlodipine last hebben van duizeligheid, hoofdpijn,

vermoeidheid of misselijkheid, kan hun reactievermogen verminderd zijn. Voorzichtigheid is met name geboden in het begin van de behandeling.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel :

De meest frequent gemelde reacties tijdens de behandeling zijn :

Slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn, palpitations, opvliegers, buikpijn, misselijkheid, gezwollen enkels, oedeem en vermoeidheid.

De volgende ongewenste effecten werden tijdens de behandeling met amlodipine volgens de onderstaande frequentieschaal waargenomen en gerapporteerd :

Zeer vaak	$\geq 1/10$
Vaak	$\geq 1/100$ en $< 1/10$
Soms	$\geq 1/1000$ en $< 1/100$
Zelden	$\geq 1/10\ 000$ en $< 1/1000$
Zeer zelden	$< 1/10\ 000$
Niet bekend	Kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

##### *Bloed- en lymfestelselaandoeningen :*

Zeer zelden: leukocytopenie, trombocytopenie.

##### *Immuunsysteemaandoeningen:*

Zeer zelden : allergische reacties.

##### *Voedings- en stofwisselingsstoornissen :*

Zeer zelden : hyperglycemie.

##### *Psychische stoornissen:*

Soms : slaapstoornis, geprikkeldheid, stemmingswisselingen (inclusief ongerustheid), depressie.

Zelden : verwardheid.

##### *Zenuwstelselaandoeningen:*

Vaak : hoofdpijn (vooral in het begin van de behandeling), duizeligheid en slaperigheid.

Soms : bevingen, syncope, hypesthesie, droge mond, paresthesie, dysgeusie, hyperesthesie.

Zeer zelden : hypertonie, perifere neuropathie.

Niet bekend: Uitzonderlijkegevallen van extrapiramidaal syndroom werden gemeld.

##### *Oogaandoeningen :*

Soms : gezichtsstoornissen (inclusief diplopie).

##### *Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen :*

Soms : tinnitus.

##### *Hartaandoeningen :*

Soms : palpitations, syncope, tachycardie, thoracale pijn.

In het begin van de behandeling kan de angor verergeren.

Zeer zelden : geïsoleerde gevallen van myocardinfarct en aritmieën (inclusief bradycardie, extrasystole, ventrikeltachycardie en atriale aritmie) evenals thoracale pijn zijn gemeld bij patiënten met coronair lijden. Een verband met amlodipine is evenwel niet aangetoond.

##### *Bloedvataandoeningen :*

Vaak : opvliegers.

Soms : hypotensie.

Zeer zelden : vascularitis.

*Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen :*

Soms : dyspnoe, rhinitis.

Zeer zelden : hoest.

*Maagdarmstelselaandoeningen:*

Vaak : misselijkheid, buikpijn

Soms : braken, stoornissen van de darmtransit (inclusief diarree en constipatie), dyspepsie, droge mond.

Zeer zelden : gastritis, pancreatitis, tandvleeshyperplasie.

*Lever- en galaandoeningen :*

Zeer zelden : verhoogde leverenzymen (vaak gepaard gaande met cholestase), geelzucht, hepatitis.

*Huid- en onderhuidaandoeningen:*

Soms : exantheem, pruritus, alopecia, kleuring of verkleuring van de huid, overmatig transpireren, purpura, rash.

Zeer zelden : angio-oedeem, urticaria, lichtgevoeligheid.

Er zijn geïsoleerde gevallen gemeld van allergische reacties met pruritus, rash, angio-oedeem en exsudatief multiform erytheem, exfoliatieve dermatitis, syndroom van Stevens Johnson en Quincke-oedeem.

Niet bekend: toxische epidermale necrolyse

*Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:*

Vaak : gezwollen enkels.

Soms : spierkrampen, rugpijn, spier- en gewrichtspijn.

*Nier- en urinewegaandoeningen:*

Soms : mictiestoornissen, verhoogde mictiefrequentie, nycturie.

*Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:*

Soms : impotentie, gynaecomastie.

*Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:*

Vaak : oedeem, vermoeidheid

Soms : asthenie, malaise, pijn, thoracale pijn.

*Onderzoeken :*

Soms : gewichtstoename of -verlies.

### **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 nationale meldsysteem.

### **België**

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten  
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

### **Luxemburg**

#### **4.9 Overdosering**

Er zijn slechts weinig ervaringsgegevens van overdosering met amlodipine bij de mens. De gevallen van overdosering hebben aangetoond dat : (1) Overdosissen amlodipine tot 100 mg over het algemeen niet leiden tot overmatige perifere vasodilatatie. (2) Overdosissen amlodipine van meer dan 100 mg leiden tot overmatige perifere vasodilatatie en een mogelijke reflaxtachycardie. Er is melding gemaakt van een vergaande en waarschijnlijk langdurige systemische hypotensie, gaande tot een fatale shock. Een klinisch significante hypotensie na een overdosis amlodipine vereist een actieve cardiovasculaire monitoring met frequente controle van hart- en luchtwegenfuncties, extremiteiten in Trendelenburg en monitoring van het circulatievolume en het urinedebiet. Een vasoconstrictor kan nuttig zijn om de vaattonus en de arteriële druk te verlagen, voor zover er geen contra-indicatie is om een vasoconstrictor toe te dienen. Intraveneus calciumgluconaat kan nuttig zijn om de effecten van geblokkeerde calciumkanalen om te keren. Gezien de hoge graad van eiwitbinding van amlodipine heeft dialyse weinig zin. Het is aangetoond dat toediening van actieve kool aan gezonde vrijwilligers, onmiddellijk tot 2 uur na inname van 10 mg amlodipine, de absorptie van amlodipine significant vermindert. In sommige gevallen kan een maagspoeling nuttig zijn.

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.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

Amlodipine maleaat heeft een molecuulgewicht van 524,9 (vrije base 408,9). Amlodipine maleaat wordt in de vorm van een racemisch mengsel toegediend.

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Antihypertensiva–Calciumantagonisten  
ATC-code : C08CA01

Amlodipine maleaat inhibeert selectief de flux van calciumionen over de celmembranen. Het werkt meer in op de gladde spiercel van de vaatwand dan op de hartspiercel.

Het antihypertensieve werkingsmechanisme van amlodipine wordt toegeschreven aan een directe loslating van de gladde musculatuur. Het precieze mechanisme waarop amlodipine de angor verlicht is nog niet volledig opgehelderd ; wel is bekend dat amlodipine de totale ischemische belasting op twee manieren verlicht, namelijk:

\* Amlodipine dilateert de perifere arteriolen en reduceert zo de perifere weerstand (post-charge) die de hartarbeid bemoeilijkt. Aangezien het hartritme stabiel blijft, verlaagt deze verlichting van de hartbelasting het energieverbruik en de zuurstofbehoeften van het myocard.

\* Het werkingsmechanisme van amlodipine omvat waarschijnlijk dilatatie van de coronaria en de coronaire arteriolen, zowel in de gezonde als in de ischemische regio's. Deze dilatatie verhoogt de zuurstoftoevoer naar het myocard bij patiënten met een coronair spasme (Prinzmetal-angor) en zou de coronaire vasoconstrictie door tabak kunnen tegengaan.

Bij hypertensieven garandeert de inname van één tablet per dag een klinisch significante daling van de bloeddrukwaarden, in liggende en staande positie, gedurende 24 uur. Door de langzaam toenemende werking van het geneesmiddel vormt acute hypotensie geen contra-indicatie voor toediening van Amlogal Divule.

Bij angor verhoogt de inname van één tablet amlodipine per dag de totale inspanningstijd, de tijd tot het begin van de angoraanval en de aanlooptijd voor 1 mm daling van het S-T segment ; tegelijk vermindert deze inname de frequentie van de angoraanvallen en het gebruik van nitroglycerine.

Uit in vitro studies blijkt dat ongeveer 97,5% circulerend amlodipine gebonden is aan plasmaproteïnen.

Het gebruik van Amlogal Divule veroorzaakt geen ongewenste metabole effecten, noch verschuivingen in het plasmalipidenprofiel ; het kan worden toegediend aan patiënten met astma, diabetes mellitus of jicht.

Gecontroleerde hemodynamische en klinische inspanningsproeven bij patiënten met een hartinsufficiëntie type II-IV volgens de NYHA classificatie laten zien dat amlodipine geen enkele klinische parameter verergert zoals blijkt uit metingen van de inspanningstolerantie, de linkerventrikel-ejectiefractie en de klinische symptomen.

Een studie versus placebo (PRAISE), ter evaluatie van patiënten met hartinsufficiëntie type III-IV volgens de NYHA classificatie en behandeld met digoxine, diuretica en ACE-remmers, toont aan dat amlodipine bij deze patiënten geen verhoging meebrengt van het mortaliteitsrisico of van het gecombineerde mortaliteits- en morbiditeitsrisico.

In een onderzoek met 268 kinderen tussen 6-17 jaar met hoofdzakelijk secundaire hypertensie, bleek uit een vergelijking tussen een dosering van 2,5 mg en 5,0 mg amlodipine en een placebo, dat beide doseringen de systolische bloeddruk aanzienlijk meer verlaagden dan het placebo. Het onderscheid tussen de twee doseringen was statistisch niet significant.

Het effect op lange termijn van amlodipine op de groei, puberteit en algemene ontwikkeling werden niet onderzocht.

De efficiëntie van een langetermijnbehandeling met amlodipine op de groei, de puberteit en de algemene ontwikkeling is niet onderzocht. Evenmin is onderzocht in hoever een langetermijnbehandeling met amlodipine tijdens de kinderjaren de morbiditeit en de mortaliteit op volwassen leeftijd zou kunnen doen dalen.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### ***Absorptie:***

Na toediening van therapeutische orale dosissen wordt amlodipine goed geabsorbeerd en piekt het 6 à 12 uur na de inname in het bloed. De absolute biodisponibiliteit is 64-80%. Het distributievolume is ongeveer 21 liter/kg. De absorptie van amlodipine wordt niet beïnvloed door voedselinname.

### ***Biotransformatie/Eliminatie :***

De plasma-eliminatiehalfwaardetijd wordt na 35 tot 50 uur bereikt, wat een doseringsschema toelaat van één inname per dag. De plasmawaarden bereiken hun evenwichtstoestand (« steady state ») na 7 à 8 dagen opeenvolgende toediening. Amlodipine wordt grotendeels omgezet in inactieve metabolieten, 10% van het originele product en 60% van de metabolieten worden in de urine uitgescheiden.

Er is een populatie PK studie uitgevoerd bij 74 kinderen met hypertensie tussen 12 maand en 17 jaar (34 patiënten tussen 6 en 12 jaar en 28 patiënten tussen 13 en 17 jaar) die één of twee keer per dag 1,25 tot 20 mg amlodipine toegediend kregen. Bij kinderen tussen 6 en 12 jaar en adolescenten tussen 13- 17 jaar bedroeg de typische klaring na orale toediening (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 in blootstelling vastgesteld. Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over kinderen jonger dan 6 jaar.

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

De preklinische gegevens van de conventionele studies - veiligheidsfarmacologie, toxicologie bij herhaalde toediening, gentoxiciteit en cancerogenese - hebben geen bijzonder risico voor de mens aangetoond.

Amlodipine blijkt bij voortplantingsstudies evenmin toxisch te zijn voor proefdieren, afgezien van een latere bevalling en langer durende barensweeën bij de rat bij dosissen van 50 maal de maximum aanbevolen doses voor de mens.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**



## **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Waterstoffosfaat van gehydrateerd calcium  
Crospovidon  
Microkristallijn cellulose  
Magnesiumstearaat  
Hypromellose  
Diethylftalaat  
Gelatine  
Kinoleïnegeel (E 104)  
Erytrosine (E 127)  
Titaandioxide (E 171).

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

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

Blisterverpakking Alu-PVC/Alu.  
Doos met 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 en 100 tabletten.  
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel 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**

Laboratoires SMB N.V.  
Herdersliedstraat 26-28  
1080 Brussel  
Tel : +32 2 411 48 28

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

BE271302

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning : 12 januari 2005  
Datum van laatste verlenging : 16 september 2011

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

10/2023

Goedkeuringsdatum van de samenvatting van de productkenmerken: 12/2023

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website FAGG:  
<http://bijsluiters.fagg-afmps.be>.