



Londen, 27 april 2004  
EMA/CPMP/3122/04

**COMITÉ VOOR FARMACEUTISCHE SPECIALITEITEN (CPMP)  
ADVIES INGEVOLGE EEN VERWIJZING UIT HOOFDE VAN ARTIKEL 29**

**Pidolma**

Algemene internationale benaming (INN): **Amlodipine**

**ACHTERGRONDINFORMATIE**

Amlodipine wordt voorgeschreven voor de behandeling van hoge bloeddruk en stabiele angina pectoris.

De aanvrager heeft verzocht om wederzijdse erkenning van amlodipinemaleaat op basis van de vergunning die Zweden op 21 februari 2003 heeft verleend voor het in de handel brengen van dit geneesmiddel. De aanvraag werd Duitsland als betrokken lidstaat voorgelegd. Het dossier werd als verkorte aanvraag in overeenstemming met artikel 10, lid 1, onder a), in punt iii) van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd, als zogenaamde generieke aanvraag ingediend. Op 18 juni 2003 is met de wederzijdse-erkenningprocedure begonnen.

Op 16 september 2003 heeft Duitsland krachtens artikel 29 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd, bij het EMEA een verzoek voor een verwijzingsprocedure ingediend. Het verzoek van Duitsland houdt voornamelijk verband met het feit dat de incompatibiliteit van de hulpstof lactose in de gekozen formulering met het werkzame bestanddeel, evenals onzuiverheden in het werkzame bestanddeel zelf leiden tot vermijdbare onzuiverheden in het eindproduct.

Met de verwijzingsprocedure is op 25 september 2003 begonnen. Als rapporteur en co-rapporteur werden aangewezen: Dr J.L. Robert, respectievelijk Dr F. Lekkerkerker. Een schriftelijke toelichting is door de houder van de handelsvergunning gegeven op 14 oktober 2003.

Tijdens zijn vergadering van januari 2004 was het CPMP, in het licht van alle ingediende gegevens en de wetenschappelijke discussie binnen het Comité, van mening dat er, hoewel de ontwikkeling van het geneesmiddel en de aanwezigheid van vermijdbare onzuiverheden aanzienlijke kwaliteitsproblemen met zich hebben gebracht, op basis van de door de onderneming voorgelegde toxicologiestudies geen veiligheidsproblemen uit het onzuiverheidsprofiel van dit geneesmiddel bestaan. De baten/risicoverhouding voor dit product is nog steeds positief en blijft ongewijzigd aan het einde van deze arbitrageprocedure. Op 20 januari 2004 is een positief advies uitgebracht. Op het moment van het advies van het CPMP waren er nog steeds enkele kleinere kwaliteitsproblemen, die evenwel geen invloed hadden op de baten/risicoverhouding van het product. Bijgevolg adviseerde het CPMP dat deze zouden worden behandeld als voorwaarden en geen belemmering voor een positief advies hoefden te vormen. Aangezien de samenvatting van de productkenmerken geen onderwerp van discussie was en als gevolg van het arbitrageproces geen wijzigingen werden voorgesteld, blijft de laatste overeengekomen samenvatting van de productkenmerken van de rapporterende lidstaat ongewijzigd.

De lijst van desbetreffende handelsnamen is in bijlage I te vinden. De wetenschappelijke conclusies zijn uiteengezet in bijlage II, en de samenvatting van de productkenmerken in bijlage III.

Op 27 april 2004 zette de Europese Commissie het definitieve advies om in een Besluit.

\* **Opmerkingen:** De in dit document en de bijlagen verstreekte informatie geeft enkel het advies van het CPMP d.d. 20 januari 2004 weer. De bevoegde instanties in de lidstaten zullen het geneesmiddel regelmatig onderzoeken.

## **BIJLAGE I**

**LIJST VAN DE NAMEN, FARMACEUTISCHE VORM, STERKTEN VAN DE  
GENEESMIDDELEN, TOEDIENINGSWEG, AANVRAGER, HOUDER VAN DE  
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

| <u>Lidstaat</u> | <u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>                              | <u>Aanvrager</u>                                                                           | <u>Fantasiennaam</u> | <u>Sterkte</u> | <u>Farmaceutische vorm</u> | <u>Toedieningsweg</u> |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------|----------------------------|-----------------------|
| Zweden          | Laboratoires Delbert<br>56, Quai A. Le Gallo<br>92100 Boulogne<br>Billancourt<br>Frankrijk |                                                                                            | Pidolma              | 5 mg           | Tablet                     | Oraal gebruik         |
| Zweden          | Laboratoires Delbert<br>56, Quai A. Le Gallo<br>92100 Boulogne<br>Billancourt<br>Frankrijk |                                                                                            | Pidolma              | 10 mg          | Tablet                     | Oraal gebruik         |
| Duitsland       |                                                                                            | Laboratoires Delbert<br>56, Quai A. Le Gallo<br>92100 Boulogne<br>Billancourt<br>Frankrijk | Pidolma              | 5 mg           | Tablet                     | Oraal gebruik         |
| Duitsland       |                                                                                            | Laboratoires Delbert<br>56, Quai A. Le Gallo<br>92100 Boulogne<br>Billancourt<br>Frankrijk | Pidolma              | 10 mg          | Tablet                     | Oraal gebruik         |

**BIJLAGE II**  
**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES OPGESTELD DOOR HET EMEA**

## WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

### ALGEHELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN AMLODIPINE MALEAAT TABLETTEN (zie bijlage I)

De aanvrager heeft een aanvraag voor wederzijdse erkenning van amlodipine maleaat ingediend op grond van de door Zweden verleende vergunning voor het in de handel brengen. De aanvraag werd ingediend bij Duitsland, als betrokken lidstaat. Het dossier werd ingebracht als een beknopte aanvraag, overeenkomstig artikel 10, lid 1, onder a), punt iii) van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd, de zogenoemde “generieke aanvraag”.

Op 16 september 2003 diende Duitsland bij het EMEA een verwijzing in krachtens artikel 29 van Richtlijn 2003/83/EG, zoals gewijzigd. In zijn kennisgeving heeft de Duitse nationale instantie BfArM aangevoerd dat vrijgave van deze geneesmiddelen een bedreiging van de volksgezondheid kan vormen, omdat de onverenigbaarheid van lactose als hulpstof met het werkzame bestanddeel in de gekozen receptuur, evenals verontreinigingen in het werkzame bestanddeel zelf oorzaak kunnen zijn van vermijdbare verontreinigingen in het eindproduct. De twee mogelijke verontreinigingen worden als volgt beschreven:

1. amlodipine - maleïnezuur adduct / Michael-type adduct;
2. amlodipine - lactose adduct / Maillard-product.

Uitgaande van de door Duitsland ingestelde verwijzing kunnen de te overwegen kwesties als volgt worden samengevat:

#### 1. Verantwoording van de feitelijke gelijksoortigheid

Hoewel dit product een ander zout bevat dan de innovator, is preklinisch aangetoond dat er, bij vergelijking met de innovator, in het veiligheidsprofiel van het eindproduct geen sprake is van veranderingen die door het gebruik van een ander zout of door verontreinigingen/afbraakstoffen zouden kunnen ontstaan. Daarom kan ervan worden uitgegaan dat het product dezelfde kwalitatieve en kwantitatieve werkzaamheidssamenstelling heeft als de innovator, dezelfde farmaceutische vorm als de innovator en dat het product tevens bio-equivalent is met de innovator. Vanuit het oogpunt van de beschikbare wetenschappelijke kennis onderscheidt het product zich niet significant van de innovator ten aanzien van werkzaamheid en veiligheid. Daarmee is de feitelijke gelijksoortigheid aangetoond.

#### 2. Geschiktheid van het geneesmiddel

De grondslag van de kwaliteit van een geneesmiddel begint reeds tijdens de farmaceutische ontwikkelingsonderzoeken, en een van de aspecten van farmaceuticaontwikkeling is het aan het licht brengen van de parameters die de kwaliteit (zuiverheid) van het product kunnen beïnvloeden. Bij een degelijk farmaceutisch ontwikkelingsproces, en indien onderzoeken naar de compatibiliteit tussen het werkzame bestanddeel en de hulpstoffen waren uitgevoerd, zou de aanwezigheid van de beide te verwachten verontreinigingen waarop de verwijzing betrekking heeft in een zeer vroeg stadium zijn ontdekt, en had een andere aanpak kunnen worden gekozen om deze te verwachten verontreinigingen te vermijden.

De ontwikkeling van deze producten en de daaruit voortvloeiende kwaliteit zijn niet op de normale wijze geoptimaliseerd en kunnen niet als optimaal worden gekenschetst. De onderneming heeft echter het risiconiveau van de beide mogelijke verontreinigingen in het eindproduct gepreciseerd, en de daarbij gehanteerde aanvaardingscriteria zijn gestaafd door overlegging van aanvullende toxicologische gegevens overeenkomstig de richtlijn van de ICH NfG inzake verontreinigingen in nieuwe geneesmiddelen.

#### 3. Verantwoording van de combinatie geneesmiddelsubstantie/lactose

De rechtvaardigende verklaring dat lactose het enige vulmiddel was dat voor deze combinatie van receptuur en fabricageproces kon worden gebruikt, is twijfelachtig, en octrooiredenen alleen bieden onvoldoende rechtvaardiging voor het gebruik van maleaatzout. De combinatie van de gekozen

receptuur en dit fabricageproces is niet optimaal en had kunnen worden verbeterd, teneinde de twee mogelijke verontreinigingen te voorkomen.

#### 4. Verantwoording van langetermijngebruik van het geneesmiddel

De onderneming heeft de beide te verwachten verontreinigingen gekwalificeerd overeenkomstig de ICH Q3B-richtlijn. Dit stemt overeen met de huidige regelgeving met betrekking tot geneesmiddelen voor langetermijngebruik.

In het toxiciteitsonderzoek zijn geen schadelijke effecten van de verontreinigingen aangetoond en de voorgestelde termijnlimieten in de houdbaarheidsspecificatie van het eindproduct worden als aanvaardbaar beoordeeld.

#### **Samenvattend:**

Hoewel de methode van ontwikkeling van het product en de aanwezigheid van vermijdbare verontreinigingen ernstige verontrusting ten aanzien van de kwaliteit hebben opgeroepen, is er klaarblijkelijk geen sprake van veiligheidsknelpunten voortvloeiend uit het verontreinigingsprofiel van deze producten, gebaseerd op de door de onderneming uitgevoerde toxicologische onderzoeken. Daarom is de baten-risicoverhouding van het product nog steeds gunstig, en blijft deze bij afsluiting van deze arbitrageprocedure ongewijzigd.

Aangezien de bezwaren en knelpunten volledig betrekking hadden op farmaceutische kwaliteitsfacetten, waarbij de SPC niet in het geding was, is het niet noodzakelijk geacht, de jongste versie van de SPC te wijzigen; zo is op dag 90 van de wederzijdse-erkenningsprocedure voorgesteld. Deze “dag-90-versie” van de SPC is daarom als bijlage III in het CPMP-advies opgenomen.

Het CPMP, overwegende:

- het beoordelingsverslag van de rapporterende lidstaat inzake de procedure van wederzijdse erkenning;
- de aan arbitrage onderworpen kwesties;
- de voorgelegde schriftelijke reacties;
- het beoordelingsverslag van de Rapporteur/Co-Rapporteur inzake deze reacties;
- opmerkingen van CPMP-leden;
- het verslag van het CPMP/CVMP/QWP;

heeft geconcludeerd dat de door Duitsland aangevoerde bezwaren weerlegd zijn door de tijdens deze arbitrageprocedure ingediende schriftelijke reacties en dat deze bezwaren geen beletsel dienen te zijn voor toekenning van de vergunning voor het in de handel brengen in de betrokken lidstaat.

Op het tijdstip van het advies van het CPMP resteerde nog één kwaliteitsvraag die evenwel geen invloed had op de baten-risicoverhouding van het product. Daarom adviseerde het Comité dit probleem te behandelen onder de noemer voorwaarden en het geen belemmering te laten vormen voor een positief advies.

### **BIJLAGE III**

#### **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

**Nota:** Deze samenvatting van productkenmerken was een bijlage van de Commissie beslissing van dit krachtens artikel 29 verwijzingsverzoek inzake amlodipine maleaat en verwante namen. De teksten waren geldig op dat moment.

**Na de Commissie beslissing zullen de bevoegde autoriteiten van de lidstaten de product informatie aanpassen naargelang dit vereist is. Bijgevolg komt deze samenvatting van productkenmerken niet noodzakelijkerwijs overeen met de huidige tekst.**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pidolma 5 mg tabletten  
Pidolma 10 mg tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Pidolma 5 mg tablet: iedere tablet bevat 5 mg amlodipine (als amlodipinemaleaat).  
Pidolma 10 mg tablet: iedere tablet bevat 10 mg amlodipine (als amlodipinemaleaat).

Voor hulpstoffen, zie sectie 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Tabletten.

Pidolma 5 mg tabletten zijn witte, ronde en biconvexe tabletten, met een diameter van ca 9 mm en ca 4,4 mm dik.

Pidolma 10 mg tabletten zijn witte, ronde en biconvexe tabletten, met aan beide zijden een breukgleuf, met een diameter van ca 9 mm en ca 4,4 mm dik.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Arteriele hypertensie.  
Stabiele angina pectoris.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Voor oraal gebruik. Tabletten moeten worden ingenomen met een glas drinken vóór of tussen de maaltijden.

*Hypertensie en angina pectoris:*

De behandeling dient individueel te worden vastgesteld.

De aanvangsdosis en de gebruikelijke onderhoudsdosis is éénmaal daags 5 mg. Indien het gewenste therapeutisch effect niet kan worden bereikt binnen 2-4 weken, kan de dosis worden verhoogd tot maximaal 10 mg per dag (in één gift). Indien binnen tenminste 4 weken onvoldoende klinisch effect is bereikt dient aanvullende of een alternatieve therapie te worden overwogen. Het kan nodig blijken de voorgeschreven dosis aan te passen in het geval verscheidene antihypertensiva tegelijk worden toegediend.

*Bij ouderen*

Er is geen afwijkend doseringsschema vereist voor oudere patiënten, al dient verhogen van de dosering met voorzichtigheid plaats te vinden.

*Bij kinderen*

Pidolma tablets dient niet aan kinderen te worden voorgeschreven aangezien er onvoldoende klinische ervaring bestaat.



#### *Bij patiënten met leverinsufficiëntie*

Aan patiënten met leverinsufficiëntie dient een lagere dosis te worden voorgeschreven. Zie hoofdstuk 4.4 "Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik" en 5.2. "Farmacokinetische eigenschappen".

#### *Bij patiënten met nierinsufficiëntie*

Normale doses kunnen worden toegepast.

### **4.3 Contra-indicaties**

Pidolma tabletten zijn gecontraïndiceerd bij :

- patiënten met een bekende overgevoeligheid amlodipine, voor andere dihydropyridines of één van de bestanddelen.
- Ernstige hypotensie
- Shock
- Hartfalen na acuut myocard infarct (in de voorgaande 28 dagen)
- Obstructie van het afvoergebied van het linker ventrikel (bv ernstige aorta stenose)
- Instabiele angina pectoris

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

Onbehandeld hartfalen.

Geringe cardiale reserve.

Niet toe te passen bij kinderen, aangezien er onvoldoende klinische ervaring bestaat.

Leverinsufficiëntie (zie 5.2. farmacokinetische eigenschappen).

Pidolma tabletten dienen voorzichtig te worden toegepast bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie die dialyse ondergaan, aangezien er slechts beperkte ervaring bestaat.

Patiënten met zeldzame, erfelijke galactose intolerantie, Lapp lactase deficientie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit product niet te gebruiken.

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

Pidolma tabletten kunnen de werking van andere antihypertensiva zoals bètablokkers, ACE-remmers,  $\alpha_1$ -blockers en diuretica potentiëren. Bij patiënten met een verhoogd risico (bijvoorbeeld na een myocardinfarct) kan een combinatie van een calciumantagonist met een bètablokker aanleiding geven tot hartfalen, tot hypotensie en tot een (nieuw) myocardinfarct.

In een studie bij ouderen werd aangetoond dat diltiazem het metabolisme van amlodipine remt, waarschijnlijk via CYP3A4, aangezien de plasmaspiegel ongeveer 50% wordt verhoogd en het effect van amlodipine eveneens wordt verhoogd. Mogelijk wordt CYP3A4 sterker geremd door bekende remmers van dit enzym, zoals ketoconazol, itraconazol, ritonavir, waardoor de plasmaspiegel van amlodipine meer stijgt dan in combinatie met diltiazem.

Hoewel er geen gegevens bekend zijn, is het denkbaar dat CYP3A4 inducerende stoffen, zoals rifampicine en St Janskruid, de plasmaspiegel van amlodipine verlagen.

Voorzichtigheid is daarom geboden bij gelijktijdig gebruik van amlodipine en zowel CYP3A4 remmende - als CYP3A4 inducerende stoffen.

Gelijktijdige toediening van 240 ml grapefruitsap met 10 mg amlodipine had geen significant effect op de farmacokinetische eigenschappen van amlodipine.

## 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Over het gebruik van amlodipine tijdens de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende geschikte gegevens. In dierstudies zijn bij hoge doseringen effecten op de reproductie aangetoond (Zie rubriek 5.3). Het potentiële risico hiervan voor de mens is onbekend.

Amlodipine dient niet tijdens zwangerschap te worden gebruikt tenzij de therapeutische voordelen van behandeling duidelijk tegen mogelijke nadelen van behandeling opwegen.

Het is niet bekend of amlodipine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Vergelijkbare calcium blokkers van het type dihydropyridine worden uitgescheiden in de moedermelk. Geadviseerd wordt om geen borstvoeding te geven tijdens de behandeling, omdat het onbekend is welk risico dit voor de zuigeling meebrengt.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen machines te gebruiken

Er zijn geen studies verricht naar het effect op rijvaardigheid of besturing van machines.

Bij patiënten bij wie duizeligheid, hoofdpijn, moeheid of misselijkheid optreden kan het reactievermogen nadelig zijn beïnvloed.

## 4.8 Bijwerkingen

|             |                        |
|-------------|------------------------|
| Zeer vaak   | > 1/10                 |
| Vaak        | > 1/100 en <1/10       |
| Soms        | > 1/1000 en < 1/100    |
| Zelden      | > 1/10.000 en < 1/1000 |
| Zeer zelden | < 1/10.000             |
|             | Incidentele gevallen   |

### *Bloed en lymfestelselaandoeningen*

Soms: leukopenie, thrombocytopenie.

### *Endocriene aandoeningen*

Soms: gynaecomastie

### *Voedings- en stofwisselingsstoornissen*

Zeer zelden: hyperglycemie

### *Zenuwstelselaandoeningen:*

Vaak: hoofdpijn (in het bijzonder in het begin van de behandeling), moeheid, duizeligheid, asthenie

Soms: malaise, perifere neuropathie, droge mond, paresthesie, verhoogde transpiratie

Zeer zelden: tremor

### *Oogaandoeningen*

Soms: visusstoornissen

### *Psychische stoornissen:*

Soms: slaapstoornissen, geïrriteerdheid, depressie

Zelden: verwardheid, stemmingswisselingen incl. angst

### *Hartaandoeningen:*

Vaak: palpataties

Soms: syncope, tachycardie, pijn op de borst

Verergering van angina pectoris kan in het begin van de behandeling optreden.

Incidentele gevallen van myocard infarct en arrhythmieën (incl extrasystole, tachycardie en atrium

arritmieën) en pijn op de borst zijn opgetreden bij patiënten met aandoeningen aan de kransslagader, hoewel direct verband met amlodipine niet vaststaat.

*Bloedvataandoeningen:*

Soms: hypotensie, vasculitis

*Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:*

Vaak: dyspnoe

Soms: hoesten

*Maagdarmstelselaandoeningen:*

Vaak: misselijkheid, dyspepsie, buikpijn

Soms: overgeven, diarree, constipatie, tandvlees hyperplasie.

Zeer zelden: gastritis

*Lever en galaandoeningen:*

Soms: pancreatitis.

Zelden: verhoogde lever-enzymwaarden, geelzucht, hepatitis

*Huid- en onderhuidaandoeningen:*

Zeer vaak: Oedeem rond de enkels

Vaak: blozen met warmtesensatie (speciaal in het begin van de behandeling)

Soms: exanthema, pruritis, urticaria, alopecia

Zeer zelden: angiooedeem

Incidentele gevallen van allergische reacties met pruritis, rash, angiooedeem en erythema exsudativum multiforme, exfoliatieve dermatitis en Stevens Johnson syndroom en Quincke oedeem zijn gerapporteerd.

*Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:*

Vaak: spierkrampen

Soms: rugpijn, myalgie en arthralgie

*Nier- en urinewegaandoeningen:*

Soms: verhoogde mictie frequentie.

*Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:*

Soms: impotentie

*Algemene aandoeningen en toedieningsplaatstoornissen:*

Soms: toename of afname van gewicht

## **4.9 Overdosering**

Er is beperkte ervaring met overdosering van amlodipine. Een sterke overdosering zou kunnen resulteren in perifere vasodilatatie met als gevolg een uitgesproken hypotensie.

Ondersteuning van de circulatie kan nodig zijn. Hart- en ademhalingsfuncties dienen continu gecontroleerd te worden. Bij hypotensie ten gevolge van cardiogene shock en arteriële vasodilatatie kan intraveneus toedienen van calcium glubionaat nut hebben.

Dialyse wordt niet zinvol geacht, omdat amlodipine sterk gebonden is aan plasmaeiwit.

Maagspoelen of toedienen van actieve kool kan in sommige gevallen nuttig zijn.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische categorie: Dihydropyridine derivaat

ATC code: C08C A01

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

De actieve stof in Pidolma tabletten - het dihydropyridine derivaat amlodipine - is een chirale verbinding bestaande uit het racemaat.

Amlodipine is een calciumantagonist die de transmembrane influx van Ca ionen door potentiaal afhankelijk L-type kanalen naar het hart en gladde spieren remt.

Amlodipine is werkzaam bij hypertensie door een direct relaxerend effect op arteriële gladde spieren. Dierstudies laten zien dat amlodipine relatief kanaal selectief is met duidelijk minder effect op de hartspeer dan op de vasculaire gladde spieren. Amlodipine vertraagt de AV geleiding niet en heeft geen negatief inotroop effect, bovendien verlaagt het de renale vasculaire weerstand en verhoogt het de renale plasma flow.

Pidolma kan aan patiënten met gecompenseerd hartfalen worden voorgeschreven. Hemodynamisch onderzoek en op inspanningsonderzoek gebaseerde klinische studies bij patiënten met hartfalen klasse II-IV laten zien dat amlodipine geen klinische verslechtering veroorzaakte, gemeten aan inspanningstolerantie, de linkerventrikel ejectiefractie en de klinische symptomatologie.

Er zijn geen metabole effecten op plasma lipiden of het glucose metabolisme waargenomen.

#### *Antihypertensief effect*

De antihypertensieve werking van amlodipine berust op het direct relaxerende effect op de gladde spiercellen van de arteriële bloedvaten.

Met een éénmaal daagse toediening wordt verlaging van de bloeddruk bereikt, die 24 uur aanhoudt. Het antihypertensieve effect volgt de normale schommelingen in bloeddruk over de dag, met slechts kleine veranderingen over de 24 uur.

Pas na 4 weken behandeling kan het maximum effect worden verwacht. Amlodipine werkt bij patiënten in liggende, zittende en staande positie en ook gedurende inspanning.

Aangezien het farmacologisch effect van amlodipine pas na enige tijd optreedt, veroorzaakt amlodipine geen acute hypotensie of reflex tachycardie.

Behandeling met amlodipine veroorzaakt regressie in linker ventrikel hypertrofie. De hemodynamische effecten van amlodipine blijven onveranderd gedurende behandeling gedurende langere tijd. Er zijn geen gegevens bekend over mortaliteit of morbiditeit bij langdurige behandeling. Pidolma tabletten kunnen gelijktijdig met  $\beta$ -blokkers, diuretica of ACE-remmers worden gebruikt, of als monotherapie.

#### *Anti-angina effecten*

Amlodipine verwijdt de perifere arteriolen en vermindert daardoor de totale perifere weerstand (afterload). Bij een stabiel hartritme, leidt de verlaging van de belasting van het hart tot vermindering van de zuurstofbehoefte van het myocard en tot verminderd energieverbruik.

Amlodipine verwijdt waarschijnlijk de coronaire bloedvaten, zowel in normale als ischemische gebieden. Deze verwijding verhoogt de zuurstoftoevoer van het myocard bij patiënten met coronaire vaatspasmen (Prinzmetal's or variant angina).

In patiënten met stabiele angina pectoris, verhoogt een éénmaal daagse toediening van amlodipine de te leveren inspanning, de tijd tot een angina aanval en de tijd tot 1 mm ST segment depressie en vermindert zowel de angina aanvalsfrequentie alsmede het gebruik van nitroglycerine tabletten.

Het effect bij angina pectoris is tenminste 24 uur.

Pidolma tabletten kunnen bij angina pectoris gelijktijdig worden gebruikt met  $\beta$ -blokkers, nitraten of als monotherapie.

In een placebogecontroleerd onderzoek (PRAISE), opgezet om patiënten met NYHA klasse III-IV hartfalen - die met digoxine, diuretica en ACE-remmers behandeld werden - te evalueren, is aangetoond dat amlodipine niet leidde tot een verhoging van het overlijdensrisico of van een gecombineerd mortaliteits- en morbiditeitsrisico bij patiënten met hartfalen.

In een vervolgonderzoek (PRAISE 2), bij patiënten met klasse III-IV hartfalen zonder ischemische oorzaak, bleek amlodipine geen effect te hebben op de totale of cardiovasculaire mortaliteit. In deze studie werd behandeling met amlodipine geassocieerd met een toename van longoedeem, hoewel dit niet gecorreleerd kon worden aan een toename van klachten.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### *Absorptie en distributie*

De biobeschikbaarheid bedraagt 64-80%.

De biobeschikbaarheid wordt niet beïnvloed door gelijktijdig nuttigen van voedsel.

Bij de aanbevolen dosis worden maximale plasmaspiegels bereikt na 6-12 uur.

Het distributievolume is ongeveer 21 l/kg. De plasma-eiwit binding is hoog (98 %).

### *Biotransformatie/eliminatie*

De plasma-eliminatiehalfwaardetijd varieert van 35 tot 50 uur en steady state plasmaspiegels worden na 7-8 dagen bereikt. Plasmaspiegels laten slechts geringe variatie in minimum/ maximum waarden zien. Plasma clearance bedraagt 7 ml/min/kg.

Amlodipine wordt bijna geheel door de lever gemetaboliseerd, uitsluitend tot inactieve metabolieten, waarvan ca 60% via de urine wordt uitgescheiden. Ongeveer 10% wordt als onveranderd amlodipine in de urine uitgescheiden.

### *Leverinsufficiëntie*

De halfwaardetijd van amlodipine is verlengd in patiënten met verminderde leverfunctie (zie 4.4: speciale waarschuwingen en voorzorgen voor gebruik)

### *Nierinsufficiëntie/ bij ouderen*

Er bestaat geen verband tussen veranderingen in amlodipine plasmaspiegels en de mate van nierinsufficiëntie. Het is niet aannemelijk dat amlodipine gedialyseerd kan worden in verband met de hoge plasmaeiwitbinding.

Aan oudere patiënten kan de gebruikelijke dosis worden voorgeschreven, ook al kan de klaring in oudere patiënten afnemen. Zoals verwacht, waren halfwaardetijden en de AUC verhoogd in oudere patiënten met hartfalen in de bestudeerde leeftijdsgroep.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxicologische studies bij proefdieren laten geen bijzonder risico voor de mens zien op het gebied van veiligheid, farmacologie, genotoxiciteit, carcinogeniciteit en na herhaalde toediening.

In toxicologische reproductiestudies bij dieren werden wel schadelijke effecten gezien. Effecten bij ratten, zoals verlengde zwangerschapsduur en complicaties bij het werpen, laten weliswaar geen direct teratogeen effect zien, maar duiden op secundaire gevolgen van de farmacodynamische effecten. De betekenis hiervan voor zwangerschap bij de mens is nog onduidelijk

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactose monohydraat  
Povidon K30  
Povidon K90  
Microcristallijne cellulose  
Crospovidon  
Natriumstearylumaraat.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

18 maanden.

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

Niet bewaren boven 30°C.

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

5 mg tabletten: Alu/Alu doordrukstrips met 10, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 300, 50 x 1 tabletten, 100 x 1 tabletten.  
10 mg tabletten: Alu/Alu doordrukstrips met 10, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 300, 50 x 1 tabletten, 100 x 1 tabletten..

Niet alle verpakkingsgrootten zijn verkrijgbaar.

### **6.6 Instructies voor gebruik en verwerking**

Geen bijzonderheden.

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

Laboratoires DELBERT  
56, quai Alphonse Le Gallo  
92100 Boulogne Billancourt  
France

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

5 mg: 18044  
10 mg: 18045

**9. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE VERGUNNING**

2003-02-21

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING**