

# ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Amlodibene 5 mg - Tabletten  
Amlodibene 10 mg - Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### *Amlodibene 5 mg - Tabletten*

Jede Tablette enthält 5 mg Amlodipin (als Besilat).

### *Amlodibene 10 mg - Tabletten*

Jede Tablette enthält 10 mg Amlodipin (als Besilat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

### *Amlodibene 5 mg - Tabletten*

Weiß, runde Tablette. Eine Seite ist leicht konkav mit Bruchkerbe und Gravur „A5“. Die andere Seite ist leicht konvex und glatt.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### *Amlodibene 10 mg - Tabletten*

Weiß, runde Tablette. Eine Seite ist leicht konkav mit Bruchkerbe und Gravur „A10“. Die andere Seite ist leicht konvex und glatt.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Hypertonie  
Chronisch stabile Angina pectoris  
Vasospastische (Prinzmetal-) Angina

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### *Erwachsene*

Sowohl für Hypertonie als auch für Angina beträgt die übliche Dosis 5 mg Amlodipin einmal täglich. Diese Dosis kann je nach dem individuellen Ansprechen des Patienten auf maximal 10 mg erhöht werden.

Bei Patienten mit Hypertonie wurde Amlodipin zusammen mit einem Thiaziddiuretikum, Alphablocker, Betablocker oder einem ACE-Hemmer angewendet. Bei Angina kann Amlodipin als Monotherapie gegeben werden oder aber auch in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegen Angina bei den Patienten, deren Angina auf Nitrate und/oder eine angemessene Betablocker-Dosis nicht angesprochen hatte.

Bei Begleittherapie mit Thiaziddiuretika, Betablocker oder ACE-Hemmern ist keine Dosisanpassung von Amlodipin nötig.

### *Besondere Patientengruppen*

#### *Ältere Patienten*

Ähnliche Amlodipin-Dosen werden von älteren und jüngeren Patienten gleich gut vertragen. Bei älteren Patienten wird daher die übliche Dosierung empfohlen, eine Dosiserhöhung sollte jedoch vorsichtig erfolgen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

#### *Leberfunktionsstörung*

Für Patienten mit leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen liegen keine Dosierungsempfehlungen vor; deshalb sollte die Dosis vorsichtig ausgewählt und am unteren Ende des Dosierungsbereichs begonnen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Bei ausgeprägten Leberfunktionsstörungen wurde die Pharmakokinetik von Amlodipin nicht untersucht. Bei Patienten mit ausgeprägten Leberfunktionsstörungen sollte mit der niedrigsten Amlodipindosis begonnen und langsam titriert werden.

#### *Nierenfunktionsstörung*

Zwischen dem Grad der Niereninsuffizienz und den Veränderungen der Amlodipin-Plasmaspiegel besteht keine Korrelation, sodass die üblichen Dosierungen empfohlen werden. Amlodipin ist nicht dialysierbar.

### *Kinder und Jugendliche*

#### *Kinder und Jugendliche mit Hypertonie im Alter von 6 bis 17 Jahren*

Die empfohlene antihypertensive orale Dosis bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren beträgt 2,5 mg einmal täglich als Startdosis, die bis 5 mg einmal täglich gesteigert werden kann, sollte das Blutdruckziel nach vier Wochen nicht erreicht sein. Dosierungen von mehr als 5 mg täglich wurden bei pädiatrischen Patienten nicht untersucht (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

#### *Kinder unter 6 Jahren*

Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Tablette zum Einnehmen

## 4.3 Gegenanzeigen

Amlodipin ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Dihydropyridine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwerer Hypotonie

- Schock (einschließlich kardiogenem Schock)
- Obstruktion des linken Ventrikelausflustraktes (z.B. hochgradige Aortenstenose)
- hämodynamisch instabiler Herzinsuffizienz nach einem akuten Myokardinfarkt

#### **4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Sicherheit und Wirksamkeit von Amlodipin bei einer hypertensiven Krise konnten noch nicht bestätigt werden.

##### *Herzinsuffizienz*

Bei der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz ist Vorsicht geboten. In einer plazebokontrollierten Langzeitstudie gab es im Vergleich zur Plazebo-Gruppe bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III und IV) unter Amlodipin vermehrte Berichte von Lungenödemen (siehe Abschnitt 5.1). Calciumkanalblocker, einschließlich Amlodipin, sollten bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, da sie das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse sowie das Mortalitätsrisiko erhöhen können.

##### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Halbwertszeit von Amlodipin verlängert und die AUC-Werte sind höher; Dosisempfehlungen bestehen nicht. Amlodipin sollte daher bei diesen Patienten am unteren Ende des Dosierungsbereichs begonnen werden und sowohl bei Therapiebeginn als auch bei einer Dosiserhöhung mit Vorsicht verabreicht werden. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion kann eine langsame Dosistitration sowie engmaschige Überwachung notwendig sein.

##### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten sollte die Dosierung nur mit Vorsicht erhöht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

##### *Nierenfunktionsstörung*

Amlodipin kann bei derartigen Patienten in üblichen Dosierungen angewendet werden. Zwischen dem Grad der Nierendysfunktion und den Veränderungen der Amlodipin-Plasmaspiegel besteht keine Korrelation. Amlodipin ist nicht dialysierbar.

##### Sonstiger Bestandteil

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

#### **4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

##### *Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Amlodipin*

CYP3A4-Inhibitoren: Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren (Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Makrolide wie z. B. Erythromycin oder Clarithromycin, Verapamil oder Diltiazem) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Amlodipin-Exposition und damit zu einem erhöhten Risiko von Hypotonie führen. Die klinischen Konsequenzen dieser geänderten Pharmakokinetik können bei älteren Personen ausgeprägter sein. Daher können eine klinische Kontrolle sowie eine Dosisanpassung notwendig werden.

Clarithromycin ist ein Inhibitor von CYP3A4. Bei Patienten, die Clarithromycin zusammen mit Amlodipin erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko für Hypotonie. Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Amlodipin wird eine engmaschige Überwachung der Patienten empfohlen.

CYP3A4-Induktoren: Bei gleichzeitiger Anwendung von bekannten CYP3A4-Induktoren kann es zu unterschiedlichen Plasmaspiegeln von Amlodipin kommen. Somit sollte der Blutdruck überwacht und eine Dosisregulierung in Betracht gezogen werden, sowohl während als auch nach der gleichzeitigen Gabe insbesondere von starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]).

Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, weil dadurch die Bioverfügbarkeit von Amlodipin bei einigen Patienten erhöht sein kann. Dies würde zu einer verstärkten Blutdrucksenkung führen.

Dantrolen (Infusion): Im Tiermodell wurde nach Verabreichung von Verapamil und intravenösem Dantrolen letales Kammerflimmern und Kreislaufkollaps in Verbindung mit Hyperkaliämie beobachtet. Aufgrund des Hyperkaliämie-Risikos wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Calciumblockern wie Amlodipin bei den Patienten zu vermeiden, die empfänglich für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden.

#### *Einfluss von Amlodipin auf andere Arzneimittel*

Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin verstärkt die Blutdrucksenkung anderer blutdrucksenkender Arzneimittel.

Tacrolimus: Bei gleichzeitiger Anwendung mit Amlodipin besteht ein Risiko für erhöhte Blutspiegel von Tacrolimus; der pharmakokinetische Mechanismus dieser Wechselwirkung ist jedoch nicht völlig geklärt. Um eine durch Tacrolimus bedingte Toxizität zu vermeiden, ist bei der Anwendung von Amlodipin bei mit Tacrolimus behandelten Patienten eine entsprechende Überwachung der Blutspiegel von Tacrolimus und bei Bedarf eine Dosisanpassung von Tacrolimus erforderlich.

Inhibitoren von mTOR (mechanistic Target of Rapamycin): mTOR-Inhibitoren, wie Sirolimus, Temsirolimus und Everolimus sind CYP3A-Substrate. Amlodipin ist ein schwacher CYP3A-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit mTOR-Inhibitoren kann zu einer Erhöhung der Belastung mit mTOR-Inhibitoren führen.

Ciclosporin: Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit Ciclosporin und Amlodipin bei gesunden Freiwilligen oder anderen Populationen, mit Ausnahme von Patienten mit Nierentransplantationen, durchgeführt, wobei unterschiedliche Erhöhungen der Talkonzentrationen (im Durchschnitt 0 % - 40 %) von Ciclosporin beobachtet wurden. Bei Patienten mit Nierentransplantationen, die mit Amlodipin und Ciclosporin behandelt werden, sollte in Erwägung gezogen werden, den Ciclosporinspiegel zu überwachen und nötigenfalls Dosisreduktionen vorzunehmen.

Simvastatin: Die gleichzeitige Verabreichung mehrfacher Dosen von 10 mg Amlodipin zusammen mit 80 mg Simvastatin führten zu einer 77%igen Erhöhung der Exposition von Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin allein. Die Dosis von Simvastatin sollte bei Kombination mit Amlodipin auf 20 mg pro Tag begrenzt werden.

In klinischen Wechselwirkungsstudien zeigte Amlodipin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Digoxin oder Warfarin.

## **4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### *Schwangerschaft*

Die Sicherheit von Amlodipin während der Schwangerschaft konnte bisher noch nicht bestätigt werden.

In tierexperimentellen Studien wurde bei hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Eine Anwendung während der Schwangerschaft wird nur dann empfohlen, wenn keine sichereren Therapiealternativen zur Verfügung stehen und die Krankheit ein höheres Risiko für Mutter und Fötus bedingt.

*Stillzeit*

Amlodipin geht beim Menschen in die Muttermilch über. Der Anteil der mütterlichen Dosis, der auf den Säugling übergeht, wird in einem Interquartilbereich von 3 bis 7 % geschätzt, mit einem Maximum von 15 %. Es ist nicht bekannt, ob Amlodipin Auswirkungen auf Säuglinge hat. Bei der Entscheidung, entweder weiterzustillen/abzustillen oder die Behandlung mit Amlodipin fortzusetzen/abzusetzen, sind der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie mit Amlodipin für die Mutter zu berücksichtigen.

*Fertilität*

Bei einigen Patienten, die mit Calciumblockern behandelt worden waren, wurden reversible biochemische Veränderungen im Kopfteil der Spermatozoen beobachtet. Die klinischen Daten in Hinblick auf einen möglichen Einfluss von Amlodipin auf die Fertilität sind noch ungenügend. In einer Studie an Ratten zeigten sich Auswirkungen auf die Fertilität der männlichen Tiere (siehe Abschnitt 5.3).

**4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Amlodipin kann geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Falls Patienten unter Behandlung mit Amlodipin unter Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Übelkeit leiden, kann die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt sein. Vorsicht ist angezeigt, speziell zu Beginn der Behandlung.

**4.8. Nebenwirkungen**

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen der Behandlung sind Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Palpitationen, Hautrötung mit Wärmegefühl, Bauchschmerzen, Übelkeit, Knöchelschwellungen, Ödeme und Müdigkeit.

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der Behandlung mit Amlodipin mit diesen Häufigkeiten beobachtet und berichtet: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

In jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere aufgeführt.

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	Sehr selten	Leukopenie, Thrombozytopenie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	Sehr selten	allergische Reaktionen
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Sehr selten	Hyperglykämie
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Gelegentlich	Depression, Stimmungsschwankungen (einschließlich Angstgefühl), Schlaflosigkeit

	Selten	Verwirrtheit
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Häufig	Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen (vor allem bei Behandlungsbeginn)
	Gelegentlich	Tremor, Geschmacksveränderungen, Synkope, Hypästhesie, Parästhesie
	Sehr selten	Hypertonie, periphere Neuropathie
	Nicht bekannt	extrapyramidales Syndrom
<b>Augenerkrankungen</b>	Häufig	Sehstörungen (einschließlich Diplopie)
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	Gelegentlich	Tinnitus
<b>Herzerkrankungen</b>	Häufig	Palpitationen
	Gelegentlich	Arrhythmien (einschließlich Bradykardie, ventrikuläre Tachykardie und Vorhofflimmern)
	Sehr selten	Myokardinfarkt
<b>Gefäßerkrankungen</b>	Häufig	Flush
	Gelegentlich	Hypotonie
	Sehr selten	Vaskulitis
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b>	Häufig	Dyspnoe
	Gelegentlich	Husten, Rhinitis
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Häufig	Abdominalschmerz, Übelkeit, Dyspepsie, veränderte Darmentleerungsgewohnheiten (einschließlich Diarrhoe und Obstipation)
	Gelegentlich	Erbrechen, Mundtrockenheit
	Sehr selten	Pankreatitis, Gastritis, Gingivahyperplasie
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	Sehr selten	Hepatitis, Ikterus und Erhöhung der hepatischen Enzyme*
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	Gelegentlich	Alopezie, Purpura, Hautverfärbungen, vermehrtes Schwitzen, Pruritus, Rash, Exanthem, Urtikaria
	Sehr selten	Angioödeme, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, Qincke-Ödem, Photosensitivität
	Nicht bekannt	Toxische epidermale Nekrolyse
<b>Skelettmuskulatur-,</b>	Häufig	Schwellung der Knöchel,

<b>Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>		Muskelkrämpfe
	Gelegentlich	Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	Gelegentlich	Miktionsstörungen, Nykturie, erhöhte Miktionsfrequenz
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	Gelegentlich	Impotenz, Gynäkomastie
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Sehr häufig	Ödeme
	Häufig	Müdigkeit, Asthenie
	Gelegentlich	Brustschmerzen, Schmerzen, allgemeines Unwohlsein
<b>Untersuchungen</b>	Gelegentlich	Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme

\*meist im Zusammenhang mit Cholestase

#### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung direkt über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

#### **4.9. Überdosierung**

Die Erfahrungen mit Fällen von beabsichtigter Überdosierung beim Menschen sind limitiert.

##### *Symptome*

Die vorliegenden Daten lassen vermuten, dass eine schwerwiegende Überdosierung zu einer ausgeprägten peripheren Vasodilatation und Reflextachykardie führen kann. Ausgeprägte und prolongierte systemische Hypotonie, die im Extremfall bis zum Schock führen kann, der auch tödlich sein kann, wurde berichtet.

Als Folge einer Überdosierung mit Amlodipin wurde selten von nicht-kardiogenem Lungenödem berichtet, welches sich verzögert manifestieren kann (24-48 Stunden nach Einnahme) und Beatmungshilfe erforderlich macht. Frühzeitige Wiederbelebungsmaßnahmen (einschließlich Flüssigkeitsüberschuss) zum Erhalt der Durchblutung und der Herzleistung können Auslöser sein.

##### *Therapie*

Eine durch Amlodipinüberdosierung verursachte klinisch relevante Hypotonie erfordert aktive herz- und kreislaufstützende Maßnahmen sowie eine engmaschige Überwachung der kardialen und respiratorischen Funktionen, Hochlagerung der Arme und Beine und die Überwachung des zirkulierenden Flüssigkeitsvolumens und der Urinausscheidung.

Zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks kann ein Vasokonstriktor nützlich sein, sofern keine Kontraindikation für die Anwendung besteht. Intravenös verabreichtes Calciumglukonat kann zur Aufhebung der Effekte der Calcium-Kanal-Blockade von Nutzen sein.

In einigen Fällen kann eine Magenspülung sinnvoll sein. Bei gesunden Probanden konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Aktivkohle innerhalb von 2 Stunden nach Einnahme von 10 mg Amlodipin die Resorptionsrate von Amlodipin reduzierte.

Da Amlodipin sehr stark an Plasmaproteine gebunden wird, ist eine Dialyse voraussichtlich nicht von Nutzen.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Calciumkanalblocker, selektive Calciumkanalblocker, überwiegend vasoaktiv

ATC-Code: C08CA01

Amlodipin ist ein Calciumantagonist vom Dihydropyridin-Typ, der den Einstrom von Calciumionen in die Herzmuskelzellen und glatten Gefäßmuskelzellen hemmt (Blockade der langsamen Calciumkanäle; Calciumkanalblocker). Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin beruht auf der Erschlaffung der glatten Gefäßmuskulatur. Die genaue Wirkungsweise, durch die Amlodipin antianginös wirkt, ist noch nicht vollständig bekannt, es verringert die Ischämie jedoch durch folgende zwei Wirkungen:

1. Periphere Arteriolen werden erweitert. Damit wird der periphere Widerstand (Nachlast), gegen den das Herz arbeiten muss, gesenkt. Da die Herzfrequenz stabil bleibt, verringert diese Entlastung des Herzens den myokardialen Energieverbrauch und den Sauerstoffbedarf.

2. Wahrscheinlich bewirkt Amlodipin eine Dilatation von koronaren Arterien und Arteriolen, sowohl in normalen als auch in ischämischen Bereichen. Durch diese Dilatation wird die myokardiale Sauerstoffversorgung bei Patienten mit Spasmen der Koronararterien (Prinzmetal- oder vasospastische Angina) verstärkt.

Bei *Hypertonikern* führt die einmal tägliche Gabe von Amlodipin zu einer signifikanten Senkung des Blutdrucks im Liegen und im Stehen über 24 Stunden. Aufgrund des langsamen Wirkungseintritts ist bei Amlodipin-Gabe nicht mit akutem Blutdruckabfall zu rechnen.

Bei *Patienten mit Angina pectoris* bewirkt die einmal tägliche Gabe von Amlodipin eine Erhöhung der Belastbarkeit, eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten der Beschwerden sowie bis zur ST-Strecken-Senkung um 1 mm und eine Senkung der Anfallshäufigkeit und des Nitratbedarfs.

Unter Amlodipin kam es zu keinen unerwünschten metabolischen Wirkungen oder zu Veränderungen der Lipidwerte. Es kann bei Patienten mit Asthma, Diabetes und Gicht angewendet werden.

#### *Koronare Herzkrankheit*

In einer unabhängigen, randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Multizenterstudie mit 1997 Patienten (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis – CAMELOT) wurde die Wirkung von Amlodipin auf die Verhinderung klinischer Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit überprüft. Über zwei Jahre wurden von diesen Patienten 663 mit 5 bis 10 mg Amlodipin behandelt, 673 Patienten wurden mit 10 bis 20 mg Enalapril behandelt und 655 Patienten erhielten Plazebo zusätzlich zu einer Standardtherapie mit Statinen, Betablockern, Diuretika oder Aspirin. Die wichtigsten Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die Ergebnisse zeigen, dass es bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit unter der

Behandlung mit Amlodipin zu weniger Krankenhauseinweisungen wegen Angina pectoris und Revaskularisierungsmaßnahmen kommt.

**Tabelle 1. Häufigkeit signifikanter klinischer Ereignisse in der CAMELOT-Studie**

Ereignisse	Kardiovaskuläre Ereignisse; Anzahl (%)			Amlodipin vs. Plazebo	
	Amlodipin	Placebo	Enalapril	Hazard Ratio (95% KI)	P -Wert
<b>Primärer Endpunkt</b>					
Unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse	110 (16.6)	151 (23.1)	136 (20.2)	0.69 (0.54-0.88)	0.003
<b>Einzelne Ereignisse</b>					
Revaskularisation der Koronararterien	78 (11.8)	103 (15.7)	95 (14.1)	0.73 (0.54-0.98)	0.03
Hospitalisation wegen Angina pectoris	51 (7.7)	84 (12.8)	86 (12.8)	0.58 (0.41-0.82)	0.002
Nicht tödlicher Myokardinfarkt	14 (2.1)	19 (2.9)	11 (1.6)	0.73 (0.37-1.46)	0.37
Apoplex oder transiente ischämische Attacke (TIA)	6 (0.9)	12 (1.8)	8 (1.2)	0.50 (0.19-1.32)	0.15
Kardiovaskulärer Tod	5 (0.8)	2 (0.3)	5 (0.7)	2.46 (0.48-12.7)	0.27
Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz	3 (0.5)	5 (0.8)	4 (0.6)	0.59 (0.14-2.47)	0.46
Herzstillstand mit Wiederbelebung	0	4 (0.6)	1 (0.1)	NA	0.04
Neu aufgetretene periphere Gefäßkrankheit	5 (0.8)	2 (0.3)	8 (1.2)	2.6 (0.50-13.4)	0.24

### *Herzinsuffizienz*

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA-Grad II bis IV zeigten hämodynamische Untersuchungen und kontrollierte klinische Belastungsstudien keine klinische Verschlechterung durch Amlodipin. Messparameter waren Belastbarkeit, linksventrikuläre Ejektionsfraktion und klinische Symptomatik.

Eine plazebokontrollierte Studie (PRAISE) zur Untersuchung von Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Stadien III-IV, die mit Digoxin, Diuretika und ACE-Hemmern behandelt wurden, zeigte, dass Amlodipin zu keiner Erhöhung des Mortalitätsrisikos oder der kombinierten Mortalität und Morbidität bei Patienten mit Herzinsuffizienz führte.

In einer anschließenden, langfristigen und plazebokontrollierten Studie (PRAISE-2) mit Amlodipin bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA Stadien III und IV ohne klinische Symptome oder objektive Befunde einer zugrundeliegenden ischämischen Erkrankung, die gleichzeitig mit ACE-Hemmern, Digitalis und Diuretika in stabiler Dosis behandelt wurden, ergab sich für Amlodipin kein Einfluss auf die gesamte kardiovaskuläre Mortalität. In der gleichen Patientenpopulation wurde Amlodipin mit vermehrt berichteten Lungenödemen in Verbindung gebracht.

### **Treatment-to-Prevent-Heart-Attack-Studie (ALLHAT)**

Um neuere Therapieansätze zu vergleichen, wurden die Auswirkungen auf Mortalität und Morbidität in einer randomisierten doppelblinden Studie untersucht (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ALLHAT): täglich 2,5 bis 10 mg Amlodipin (Calciumkanalblocker) oder 10 bis 40 mg Lisinopril (ACE-Hemmer) täglich als First-Line-Therapie im Vergleich mit dem Thiaziddiuretikum Chlortalidon (12,5 bis 25 mg täglich) bei leichter bis mittelschwerer Hypertonie.

In diese Studie wurden insgesamt 33.357 Hypertoniepatienten ab einem Alter von 55 Jahren eingeschlossen und über durchschnittlich 4,9 Jahre beobachtet. Sie hatten mindestens einen zusätzlichen Risikofaktor für eine koronare Herzkrankheit, einschließlich Myokardinfarkt oder Apoplex in der Anamnese (> sechs Monate vor Einschluss in die Studie) bzw. eine andere nachgewiesene atherosklerotische Herz-Kreislaufkrankung (insgesamt 51,5 %), Typ 2 Diabetes (36,1 %) HDL-C <35 mg/dl (11,6 %), durch EKG oder Echokardiographie bestätigte linksventrikuläre Hypertrophie (20,9 %), Zigarettenraucher (21,9 %).

Der primäre Endpunkt war die Kombination aus Tod durch koronare Herzkrankheit und nicht tödlichem Myokardinfarkt. Zwischen der Amlodipin-Therapie und der Chlortalidon-Therapie ergab sich hinsichtlich des primären Endpunkts kein signifikanter Unterschied (RR 0,98; 95%-KI 0,90 bis 1,07;  $p=0,65$ ). Bei den sekundären Endpunkten war die Häufigkeit von Herzinsuffizienz (Bestandteil eines zusammengesetzten kardiovaskulären Endpunkts) in der Amlodipin-Gruppe im Vergleich mit der Chlortalidon-Gruppe signifikant höher (10,2 % vs. 7,7 %; RR 1,38; 95%-KI 1,25 bis 1,52;  $p<0,001$ ). Bei der Gesamtmortalität gab es jedoch zwischen der Amlodipin-Therapie und der Chlortalidon-Therapie keine signifikanten Unterschiede (RR 0,96; 95%-KI 0,89 bis 1,02;  $p=0,20$ ).

#### *Kinder (6 Jahre und älter)*

In einer Studie, die 268 Kinder im Alter von 6 bis 17 Jahren mit überwiegend sekundärer Hypertonie einschloss, zeigte der Vergleich einer 2,5-mg-Dosis und einer 5-mg-Dosis Amlodipin mit Plazebo, dass beide Dosierungen den systolischen Blutdruck signifikant stärker senkten als Plazebo. Der Unterschied zwischen den beiden Dosierungen war nicht statistisch signifikant.

Die Langzeiteffekte von Amlodipin auf das Wachstum, die Pubertät und die generelle Entwicklung wurden nicht untersucht. Die Langzeitwirkung von Amlodipin bei einer Behandlung in der Kindheit zur Verringerung kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter ist ebenfalls nicht bekannt.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

#### *Resorption, Verteilung und Plasmaeiweißbindung*

Nach Einnahme therapeutischer Dosen wird Amlodipin gut resorbiert, wobei Spitzenkonzentrationen nach 6 bis 12 Stunden erreicht werden. Die absolute Bioverfügbarkeit beim Menschen beträgt etwa 64 bis 80 %. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 21 l/kg. *In vitro* konnte gezeigt werden, dass etwa 97,5 % des zirkulierenden Amlodipin an Plasmaeiweiße gebunden sind.

Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

#### *Biotransformation und Elimination*

Die terminale Plasmahalbwertszeit beträgt 35 bis 50 Stunden und ermöglicht eine einmal tägliche Dosierung. Amlodipin wird in der Leber größtenteils zu inaktiven Metaboliten verstoffwechselt. Im Urin werden 10 % der Substanz unverändert sowie 60 % der Metaboliten ausgeschieden.

#### *Leberfunktionsstörung*

Zur Anwendung von Amlodipin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen sehr

begrenzte klinische Daten vor. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zeigen eine verringerte Clearance von Amlodipin, was zu einer verlängerten Halbwertszeit und einer um ca. 40 bis 60 % erhöhten AUC führt.

#### *Ältere Patienten*

Die Zeitspanne bis zum Erreichen von maximalen Plasmakonzentrationen ist bei älteren und jüngeren Patienten gleich. Bei älteren Patienten scheint die Amlodipin-Clearance herabgesetzt zu sein, was zu einer Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit führt. Die Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit Herzinsuffizienz entsprach den Erwartungen in Bezug auf die untersuchte Altersgruppe.

#### *Kinder und Jugendliche*

Es wurde eine Studie zur Populationskinetik mit 74 hypertensiven Kindern im Alter von 12 Monaten bis 17 Jahren (mit 34 Patienten im Alter von 6 bis 12 Jahren und 28 Patienten im Alter von 13 bis 17 Jahren) durchgeführt, die Amlodipin zwischen 1,25 mg und 20 mg entweder einmal oder zweimal täglich erhielten. Bei den Kindern von 6 bis 12 Jahren und bei den Jugendlichen von 13 bis 17 Jahren betrug die durchschnittliche orale Clearance (CL/F) 22,5 bzw. 27,4 l/h bei den männlichen Personen und 16,4 bzw. 21,3 l/h bei den weiblichen Personen. Es wurde eine große Expositionsvariabilität zwischen den einzelnen Personen beobachtet. Die berichteten Daten bei Kindern unter 6 Jahren sind begrenzt.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

#### *Reproduktionstoxizität*

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei Ratten und Mäusen bei Dosierungen, die rund 50-mal höher waren als die auf mg/kg bezogene empfohlene Maximaldosis beim Menschen, eine Verzögerung des Geburtstermins, eine Verlängerung des Geburtsvorgangs und eine erhöhte perinatale Mortalität der Nachkommen beobachtet.

#### *Beeinträchtigung der Fertilität*

Bei Dosierungen bis zu 10 mg/kg/Tag (das 8-Fache\* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m<sup>2</sup>) zeigten sich keine Auswirkungen auf die Fertilität von mit Amlodipin behandelten Ratten (Männchen: 64 Tage; Weibchen: 14 Tage vor der Paarung). In einer anderen Studie an Ratten, in der männliche Ratten über 30 Tage mit Amlodipinbesilat in Dosen behandelt wurden, die, bezogen auf mg/kg, mit der Dosierung beim Menschen vergleichbar waren, wurde sowohl eine Abnahme des follikelstimulierenden Hormons und des Testosterons im Plasma als auch eine Abnahme der Spermiedichte und eine Verringerung reifer Spermatozoen und Sertoli-Zellen gefunden.

#### *Kanzerogenität, Mutagenität*

Bei Ratten und Mäusen, die über zwei Jahre Amlodipin in Tagesdosen von 0,5, 1,25 und 2,5 mg/kg im Futter erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf eine Kanzerogenität. Die höchste Dosis (für Mäuse ebensoviel und für Ratten das Doppelte\* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m<sup>2</sup>) lag nahe an der maximal von Mäusen tolerierten Dosis, jedoch nicht an der von Ratten.

Mutagenitätsstudien ergaben keine arzneimittelbedingten Wirkungen auf dem Gen- oder auf dem Chromosomen-Niveau.

\* Ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

## **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mikrokristalline Cellulose (E460)  
Calciumhydrogenphosphat (E341)  
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)  
Magnesiumstearat (E470b)

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

*PVC/PVDC/Aluminium-Blister*  
5 Jahre

*HDPE-Flasche*  
2 Jahre  
Haltbarkeit nach Anbruch: 4 Monate

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.  
Im Originalbehältnis aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

*PVC/PVDC/Aluminium-Blister*  
10, 14, 20, 28, 30, 30x1, 50, 50x1, 56, 60, 90, 98, 100, 100x1, 200, 250 Tabletten

*HDPE-Flasche*  
100, 250 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

TEVA B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Niederlande  
Tel.Nr.: +43/1/97007-0  
Fax-Nr.: +43/1/97007-66  
e-mail: info@ratiopharm.at

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

*Amlodibene 5 mg-Tabletten*

Z.Nr.: 1-26871

*Amlodibene 10 mg-Tabletten*

Z.Nr.: 1-26872

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 08. Februar 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. Dezember 2011

**10. STAND DER INFORMATION**

06.2022

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.