

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Amlodipin ratiopharm 5 mg Tabletten
Amlodipin ratiopharm 10 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Amlodipin ratiopharm 5 mg Tabletten

Jede Tablette enthält Amlodipinbesilat entsprechend 5 mg Amlodipin.

Amlodipin ratiopharm 10 mg Tabletten

Jede Tablette enthält Amlodipinbesilat entsprechend 10 mg Amlodipin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Amlodipin ratiopharm 5 mg Tabletten

Weiß, runde Tabletten (8 mm). Eine Seite ist leicht gewölbt, mit der Prägung "A 5" und einer Bruchkerbe, die andere Seite ist leicht gewölbt und glatt. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Amlodipin ratiopharm 10 mg Tabletten

Weiß, runde Tabletten (11 mm). Eine Seite ist leicht gewölbt, mit der Prägung "A 10" und einer Bruchkerbe, die andere Seite ist leicht gewölbt und glatt. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypertonie
Chronische stabile Angina pectoris
Vasospastische (Prinzmetal-) Angina pectoris

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Bei Bluthochdruck und Angina beträgt die übliche Anfangsdosis 5 mg Amlodipin einmal täglich. Diese Dosis kann abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten auf die Behandlung bis zu einer maximalen Dosis von 10 mg gesteigert 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 Thiazid-Diuretika, 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).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

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.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Zwischen dem Grad der Niereninsuffizienz und den Veränderungen der Amlodipin-Plasmaspiegel besteht keine Korrelation, so dass 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 der gewünschte Blutdruck 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

Tabletten zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Amlodipin ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Dihydropyridin-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwerer Hypotonie
- Schock (einschließlich kardiogenem Schock)
- Obstruktionen des linksventrikulären Ausflusstrakts (z.B. hochgradige Aortenstenose)
- hämodynamisch instabiler Herzinsuffizienz nach akutem Herzinfarkt

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Patienten mit 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). Kalziumkanalblocker, einschließlich Amlodipin, sollten bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, da sie das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse sowie das Mortalitätsrisiko erhöhen können.

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

Patienten mit 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.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium 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 Hypertonie führen. Die klinischen Konsequenzen der geänderten Pharmakokinetik können bei älteren Personen ausgeprägter sein. Daher können eine klinische Kontrolle sowie eine Dosisanpassung notwendig werden.

Clarithromycin ist ein CYP3A4-Inhibitor. Das Risiko einer Hypertonie ist bei Patienten, die Clarithromycin gemeinsam mit Amlodipin einnehmen, erhöht. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Amlodipin und Clarithromycin 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 Kalziumblockern 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 Kalziumblockern 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 hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Falls Patienten unter Behandlung mit Amlodipin an Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Übelkeit leiden, kann die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt sein. Vorsicht ist hier 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ und $\leq 1/100$);

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $\leq 1/1.000$);

Sehr selten ($\leq 1/10.000$),

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

In jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere aufgeführt.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr selten	Leukozytopenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten	Allergische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr selten	Hyperglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Depressionen, Veränderung der Stimmungslage (einschließlich Ängstlichkeit), Insomnie
	Selten	Verwirrtheit
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen (insbesondere bei Behandlungsbeginn)
	Gelegentlich	Tremor, Dysgeusie, Synkope, Hypästhesie, Parästhesie
	Sehr selten	Hypertonie, periphere Neuropathie
	Nicht bekannt	Extrapyramidale Störungen
Augenerkrankungen	Häufig	Sehstörungen (einschließlich Diplopia)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Tinnitus
Herzerkrankungen	Häufig	Palpitationen
	Gelegentlich	Arrhythmien (einschließlich

		Bradykardie, ventrikuläre Tachykardie und Vorhofflimmern)
	Sehr selten	Herzinfarkt
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hitzewallungen
	Gelegentlich	Hypotonie
	Sehr selten	Vasculitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Dyspnoe
	Gelegentlich	Husten, Rhinitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Bauchschmerzen, Nausea, Dyspepsie, Veränderte Darmentleerungsgewohnheiten (einschließlich Durchfall und Verstopfung)
	Gelegentlich	Erbrechen, Mundtrockenheit
	Sehr selten	Pankreatitis, Gastritis, Hyperplasie des Zahnfleisches
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr selten	Hepatitis, Gelbsucht, erhöhte Leberenzymwerte*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Alopezie, Purpura, Hautverfärbung, Hyperhidrose, Pruritus, Ausschlag, Exanthem, Urtikaria
	Sehr selten	Angioödem, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Quincke-Ödem, Photosensitivität
	Nicht bekannt	Toxische epidermale Nekrolyse
Skelettmuskulatur- und Bindegewbserkrankungen	Häufig	Schwellung der Knöchel, Muskelkrämpfe
	Gelegentlich	Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Miktionsstörung, Nykturie, erhöhte Harnfrequenz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Impotenz, Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Ödeme
	Häufig	Müdigkeit, Asthenie
	Gelegentlich	Brustschmerzen, Schmerzen, allgemeines Unwohlsein
Untersuchungen	Gelegentlich	Gewichtszunahme, Gesichtsabnahme

* meistens 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5

4.9 Überdosierung

Die Erfahrungen mit beabsichtigten Überdosierungen bei Menschen sind begrenzt.

Symptome:

Die vorliegenden Daten lassen vermuten, dass eine markante Überdosierung zu ausgeprägter peripherer Vasodilatation und möglicherweise zu reflektorischer Tachykardie führen kann. Ausgeprägte und möglicherweise anhaltende systemische Hypotonie bis hin zu und einschließlich einer tödlichen Schockreaktion wurden 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 Wiederbelebensmaßnahmen (einschließlich Flüssigkeitsüberschuss) zum Erhalt der Durchblutung und der Herzleistung können Auslöser sein.

Behandlung:

Bei klinisch relevanter Hypotonie aufgrund einer Überdosis Amlodipin bedarf es aktiver Unterstützung des Herz-Kreislauf-Systems einschließlich engmaschiger Überwachung von Herz- und Lungenfunktion, Hochlagerung der Extremitäten und Kontrolle der Flüssigkeitsbilanz und der Urinausscheidung.

Zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks kann ein Vasokonstriktor verabreicht werden, sofern dieser nicht kontraindiziert ist. Intravenös verabreichtes Kalziumgluconat kann bei der Umkehr der Effekte der Kalziumkanalblockade von Nutzen sein.

Eine Magenspülung kann in bestimmten Fällen sinnvoll sein. Bei gesunden Probanden hat sich gezeigt, dass durch die Gabe von Aktivkohle bis zu zwei Stunden nach der Einnahme von 10 mg Amlodipin die Resorption von Amlodipin verringert wird.

Da Amlodipin in großem Umfang an Plasmaproteine gebunden wird, ist eine Dialyse nicht Erfolg versprechend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Calciumkanalblocker, selektive Calciumkanalblocker mit vorwiegender Gefäßwirkung, Dihydropyridin-Derivate.
ATC-Code: C08CA01

Pharmakodynamische Wirkungen und Wirkmechanismus

Amlodipin ist ein Calciumionen-Einstromhemmer der Dihydropyridingruppe (Blockade der langsamen Kalziumkanäle; Kalziumkanalblocker), der den transmembranösen Einstrom von Calciumionen in den Herz- und glatten Gefäßmuskel hemmt.

Der Mechanismus der antihypertensiven Wirkung von Amlodipin beruht auf einer direkten relaxierenden Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur.

Der genaue Mechanismus, durch den Amlodipin Angina lindert, wurde noch nicht gänzlich geklärt; Amlodipin verringert die gesamte ischämische Belastung jedoch durch folgende zwei Wirkungen:

1. Amlodipin erweitert die peripheren Arteriolen und senkt dadurch den peripheren Gesamtwiderstand (Afterload), gegen den das Herz arbeitet. Da die Herzfrequenz stabil bleibt, verringert diese Entlastung des Herzens den myokardialen Energieverbrauch und den Sauerstoffbedarf.
2. Die Dilatation der großen Koronararterien und der Koronararteriolen, sowohl in normalen als auch in ischämischen Bereichen, ist wahrscheinlich bei dem Wirkmechanismus von Amlodipin beteiligt. Durch diese Dilatation wird die myokardiale Sauerstoffversorgung bei Patienten mit Spasmen der Koronararterien (Prinzmetal- oder vasospastische Angina) verstärkt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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.

Anwendung bei Patienten mit koronarer 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 Ergebnisse in CAMELOT

	Kardiovaskuläre Ereignisse Anzahl (%)			Amlodipin vs. Plazebo	
Ergebnisse	Amlodipin	Plazebo	Enalapril	Hazard Ratio 95-%-KI	p-Wert
Primärer Endpunkt					
Unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54 bis 0,88)	0,003
Einzelne Ereignisse					
Revaskularisation der Koronararterien	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54 bis 0,98)	0,03
Krankenhauseinweisungen wegen Angina pectoris	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41 bis 0,82)	0,002
Nicht tödlicher Myokardinfarkt	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37 bis 1,46)	0,37

Apoplex oder transiente ischämische Attacke	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19 bis 1,32)	0,15
Kardiovaskulärer Tod	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48 bis 12,7)	0,27
Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14 bis 2,47)	0,46
Herzstillstand mit Wiederbelebung	0	4 (0,6)	1 (0,1)	n. a.	0,04
Neu aufgetretene periphere Gefäßkrankheit	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50 bis 13,4)	0,24

Anwendung bei Patienten mit 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 Lungenödem 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 (Kalziumkanalblocker) 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).

Anwendung bei Kindern (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, 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/Elimination

Die terminale Plasmahalbwertszeit beträgt etwa 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 Leberinsuffizienz 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 1 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/m²) 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/m²) 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
Calciumhydrogenphosphat
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Blisterpackung: 5 Jahre
HDPE-Flasche: 2 Jahre
HDPE-Flaschen: Dauer der Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen – 4 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1. Weiße undurchsichtige PVC/PVdC-Aluminium-Blisterpackung im Umkarton.

Amlodipin ratiopharm 5 mg Tabletten

Packungsgrößen: 15, 20, 28, 30, 30 (3 x 10), 50, 56, 84, 90, 98, 100, 112, 120, 200, 250 und 300 (10 x 30) Tabletten.

Kalenderpackungen: 28

Klinikpackung: 50

Amlodipin ratiopharm 10 mg Tabletten

Packungsgrößen: 14, 15, 20, 28, 30, 30 (3 x 10), 50, 56, 84, 90, 98, 100, 112, 120, 200 und 250 Tabletten.

Kalenderpackungen: 28

Klinikpackung: 50

2. HDPE-Flasche mit weißem, undurchsichtigem Sicherheits-Drehverschluss aus PP.
Weißer, undurchsichtiger Polyethylen-Tablettenbehälter:

Amlodipin ratiopharm 5 mg Tabletten

35 ml: 30, 98 und 100 Tabletten/Flasche

75 ml: 200 und 250 Tabletten/Flasche

Amlodipin ratiopharm 10 mg Tabletten

35 ml: 30 Tabletten/Flasche

75 ml: 98 und 100 Tabletten/Flasche

150 ml: 200 und 250 Tabletten/Flasche

Weißer, undurchsichtiger Polypropylen Sicherheits-Drehverschluss.

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. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Amlodipin ratiopharm 5 mg Tabletten: 1-28032

Amlodipin ratiopharm 10 mg Tabletten: 1-28034

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. Februar 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 2. März 2012

10. STAND DER INFORMATION

06.2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig