ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Norvasc® 5 mg Tabletten
Norvasc® 10 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Norvasc 5 mg

Jede Tablette enthält Amlodipinbesilat entsprechend 5 mg Amlodipin.

Norvasc 10 mg

Jede Tablette enthält Amlodipinbesilat entsprechend 10 mg Amlodipin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

5 mg Tablette

Weiße bis weißliche, smaragdförmige Tablette mit der Prägung „AML 5“ und einer Bruchrille auf der einen und mit der Prägung „VLE“ auf der anderen Seite

Die 5 mg Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

10 mg Tablette

Weiße bis weißliche, smaragdförmige Tablette mit der Prägung „AML-10“ auf einer Seite und mit der Prägung „VLE“ auf der anderen Seite

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

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

Bei Patienten mit Hypertonie wurde Norvasc zusammen mit einem Thiaziddiuretikum, Alphablocker, Betablocker oder einem ACE-Hemmer angewendet. Bei Angina kann Norvasc als Monotherapie gegeben werden oder 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 Norvasc nötig.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Ähnliche Norvasc-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, 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. Dosen 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

Norvasc darf nicht angewendet werden bei Patienten mit

- Überempfindlichkeit gegenüber Dihydropyridinen, Amlodipin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwerer Hypotonie
- Schock (einschließlich kardiogenem Schock)
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. hochgradige Aortenstenose)
- hämodynamisch instabiler Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 Plazebogruppe bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen III und IV) unter Amlodipin vermehrte Berichte von Lungenödemen (siehe Abschnitt 5.1). Kalziumkanalblocker, einschließlich Amlodipin, sollten bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, da sie das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse sowie das Mortalitätsrisiko erhöhen können.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Ältere Patienten

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Natrium

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 der geänderten Pharmakokinetik können bei älteren Patienten ausgeprägter sein. Daher können eine klinische Kontrolle sowie eine Dosisanpassung notwendig werden.

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 Hyperkaliämierisikos wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Kalziumkanalblockern 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 Arzneimittel mit antihypertensiver Wirkung.

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 Mehrfachgabe von 10 mg Amlodipin mit 80 mg Simvastatin führte, im Vergleich zur alleinigen Gabe von Simvastatin, zu einer 77 %igen Erhöhung der Simvastatin-Exposition. Bei Patienten, die Amlodipin erhalten, ist die Dosis von Simvastatin auf 20 mg täglich zu beschränken.

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 Kalziumkanalblockern behandelt worden waren, wurden reversible biochemische Veränderungen im Kopfteil der Spermatozoen beobachtet. Die klinischen Daten im Hinblick auf einen möglichen Einfluss von Amlodipin auf die Fertilität sind 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 geringe oder mäßig ausgeprägte Einflüsse auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. 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, Flush, 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 (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1 /10.000, < 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.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
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	Depression Stimmungsschwankungen (einschließlich Angst) Schlaflosigkeit
	selten	Verwirrung
Erkrankungen des Nervensystems	häufig	Schläfrigkeit Schwindel Kopfschmerzen (insbesondere zu Beginn der Behandlung)

Erkrankungen des Nervensystems	gelegentlich	Tremor Geschmacksstörungen Synkope Hypästhesien Parästhesien
	sehr selten	Erhöhter Muskeltonus periphere Neuropathie
	nicht bekannt	Extrapyramidale Störung
Augenerkrankungen	häufig	Sehstörungen (einschließlich Diplopie)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	gelegentlich	Tinnitus
Herzerkrankungen	häufig	Palpitationen
	gelegentlich	Arrhythmie (einschließlich Bradykardie, ventrikulärer Tachykardien und Vorhofflimmern)
	sehr selten	Myokardinfarkt
Gefäßerkrankungen	häufig	Flush
	gelegentlich	Hypotonie
	sehr selten	Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	häufig	Dyspnoe
	gelegentlich	Husten, Rhinitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	häufig	Bauchschmerzen Übelkeit Dyspepsie veränderte Darmentleerungs-gewohnheiten (einschließlich Durchfall und Verstopfung)
	gelegentlich	Erbrechen Mundtrockenheit
	sehr selten	Pankreatitis Gastritis Gingivahyperplasie
Leber- und Gallenerkrankungen	sehr selten	Hepatitis Ikterus Anstieg hepatischer Enzyme*

Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-zellgewebes	gelegentlich	Alopezie Purpura Hautverfärbung vermehrtes Schwitzen Pruritus Ausschlag Exanthem Urtikaria
	sehr selten	Angioödem Erythema exsudativum multiforme exfoliative Dermatitis Stevens-Johnson-Syndrom Quincke-Ödem Lichtempfindlichkeit
	nicht bekannt	Toxische epidermale Nekrolyse
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	häufig	Knöchelschwellungen Muskelkrämpfe
	gelegentlich	Arthralgien Myalgien Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	gelegentlich	Miktionsstörungen Nykturie erhöhte Miktionsfrequenz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	gelegentlich	Impotenz Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	sehr häufig	Ödeme
	häufig	Müdigkeit Asthenie
	gelegentlich	Thoraxschmerzen Schmerzen Unwohlsein
Untersuchungen	gelegentlich	Gewichtszunahme Gewichtsabnahme

* 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
1200 Wien
Österreich
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

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 Reflextachykardie 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 Wiederbelebungsmaßnahmen (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: Kalziumkanalblocker, selektive Kalziumkanalblocker, überwiegend vasoaktiv
ATC-Code: C08CA01

Amlodipin ist ein Kalziumantagonist vom Dihydropyridin-Typ, der den Einstrom von Kalziumionen in die Herzmuskelzellen und glatten Gefäßmuskelzellen hemmt (Blockade der langsamen Kalziumkanäle; Kalziumkanalblocker).

Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin beruht auf der direkten relaxierenden Wirkung auf die glatte 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 Amlodipingabe 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 Occurences 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 und 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	Amlopidin	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 transitorische 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

	Kardiovaskuläre Ereignisse Anzahl (%)			Amlodipin vs. Placebo	
Ergebnisse	Amlopidin	Plazebo	Enalapril	Hazard Ratio 95 % KI	p-Wert
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 Norvasc. 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 Norvasc 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 Norvasc 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 Norvasc kein Einfluss auf die gesamte kardiovaskuläre Mortalität. In der gleichen Patientenpopulation wurde Norvasc mit vermehrt berichteten Lungenödemen in Verbindung gebracht.

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

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) 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-Kreislauferkrankung (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 Amlodipintherapie und der Chlortalidontherapie 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 Amlodipingruppe im Vergleich mit der Chlortalidongruppe 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 Amlodipintherapie 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.

Metabolisierung/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.

Eingeschränkte Leberfunktion

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 ähnlich. Bei älteren Patienten scheint die Amlodipinclearance 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^2) zeigten sich keine Auswirkungen auf die Fertilität von mit Amlodipin behandelten Ratten (Männchen: über 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 Spermiendichte und eine Verringerung reifer Spermatiden 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 gleich viel und für Ratten das Doppelte* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m^2) 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 Chromosomenniveau.

* Ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Wasserfreies Calciumhydrogenphosphat
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 mg Tabletten

PVC-PVDC/Aluminium-Blisterpackungen mit 4, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100, 300, 500 Tabletten
PVC-PVDC/Aluminium-Blister als Kalenderpackungen mit 28 und 98 Tabletten
PVC-PVDC/Aluminium-Blisterstreifen mit 50 x 1 und 500 x 1 Tablette

10 mg Tabletten

PVC-PVDC/Aluminium-Blisterpackungen mit 4, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100, 300, 500 Tabletten
PVC-PVDC/Aluminium-Blister als Kalenderpackungen mit 28 und 98 Tabletten
PVC-PVDC/Aluminium-Blisterstreifen mit 50 x 1 und 500 x 1 Tablette

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatris Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER

Norvasc 5 mg Tabletten: 1-19247
Norvasc 10 mg Tabletten: 1-19248

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12.02.91
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08.02.13

10. STAND DER INFORMATION

02/2026

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig